



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA TÜMÖR İLİŞKİLİ MAKROFAJLAR VE
STROMAL MAST HÜCRE CEVABININ HORMON RESEPTÖRLERİ VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehtap KASAP KILIÇOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2010



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA TÜMÖR İLİŞKİLİ MAKROFAJLAR VE
STROMAL MAST HÜCRE CEVABININ HORMON RESEPTÖRLERİ VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehtap KASAP KILIÇOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Sema BAYKARA

BURSA – 2010

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Endometrial Kanserlerin Klinik Özellikleri.....	2
Endometrial Kanserlerin Morfolojik Özellikleri.....	2
Endometrial Kanserlerin Morfolojik Tipleri.....	3
Endometrial Karsinomlarda Derecelendirme.....	9
Endometrial Karsinomlarda Evreleme.....	10
Endometrial Karsinomlarda Prognostik Faktörler.....	11
Gereç ve Yöntem.....	19
Olgu Seçimi.....	19
İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi.....	20
CD68 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi.....	21
ER ve PR Ekspresyonunun Değerlendirilmesi.....	22
Toluidin Blue Histokimyasal Boyama Yöntemi.....	24
Mast Hücre Sayımı.....	24
İstatistiksel Analiz.....	25
Bulgular.....	26
Tartışma ve Sonuç.....	31
Kaynaklar.....	40
Teşekkür.....	47
Özgeçmiş.....	48

ÖZET

Endometrial karsinomlarda (EK) prognoz üzerine etkili faktörler; yaş, histopatolojik tip, histolojik derece, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, lenf nodülü tutulumu, tümör büyüklüğü, periton sitolojisi, hormon reseptör durumu, DNA ploidi, servikal, adneksiyal yayılım, intraperitoneal hastalık ve tedavi tipidir . Ancak erken evre EK'larda bilinen prognostik faktörlerle açıklanamayan hastalık nüksleri, araştırmacıları yeni prognostik belirleyicileri araştırmaya yöneltmiştir. EK olgularında prognozu belirlemede kullanılan standart kriterlerin yanı sıra, tümör büyümesi ve anjiogenezde rol alan tümör ilişkili makrofajlar (TİM) ve mast hücrelerinin (MH) varlığının belirlenmesi önemli birer alternatif olabilir.

2002 ve 2008 yılları arasındaki Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak endometrioid adenokarsinom veya skuamöz diferansiasyonlu endometrioid adenokarsinom tanısı almış toplam 100 olgu çalışma kapsamına alındı. Bu bloklardan yapılan kesitlere immunohistokimyasal olarak CD68, östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) ve histokimyasal olarak toluidin blue boyamaları uygulanarak, TİM'lar ve MH'nin histopatolojik prognostik faktörlerle olan ilişkisi değerlendirildi.

İstatistiksel olarak, TİM sayısı ile tümör derecesi ve myometrial invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptandı. TİM'lar ile lenfatik invazyon arasında ise anlamlılığa yakın bir ilişki tespit edildi. Diğer prognostik faktörlerle TİM'lar arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı. MH'lerinin ise histopatolojik prognostik faktörlerden hiçbiri ile istatistiksel olarak ilişkisi tespit edilmedi.

Çalışmamızda, EK'larda TİM'lar ve MH'lerinin prognostik faktör olarak kullanılabilceği ve EK tedavisinde yeni ufuklar açılabilceği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Endometrial karsinoma, tümör ilişkili makrofajlar, mast hücreleri, prognostik faktörler.

SUMMARY

The Relation Between Stromal Mast Cells and Tumor Associated Macrophages with Hormone Receptors and Prognostic Factors in Endometrial Carcinomas

Prognostic factors for Endometrial Carcinomas (EC) depends on: age, histopathologic type, histopathologic grade, myometrial invasion depth, lymphovascular invasion, number of lymph node involvement, size of the tumor, peritoneal cytology, hormone receptor status, DNA ploidy, cervical and adnexial involvement, intraperitoneal disease and type of the treatment. But, relapses in early stage EC that cannot be explained by the known prognostic factors, yield the researchers for new prognostic factors. Determining the presence of Tumor associated macrophages (TAM) that plays important roles in tumor growth and angiogenesis and mast cell (MC) might be an important alternative to the standart criterias.

In this study we included a total number of 100 endometrioid adenocarcinoma or squamous differentiated endometrioid adenocarcima cases from Uludag Univercity Medical Faculty archive of Pathology Department that were applied years between 2002-2008. From these cases, we searched for the association between TAM and MC with the histopathologic prognostic factors by appyling immunohistochemical CD68, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and histochemically toluidine blue.

Statistically we determined a significant association between tumor grade and myometrial invasion with TAM. Also we found a close significant association between lymphatic invasion and TAM. No correlation was determined between TAM and other prognostic factors. There was no statistically significant relation between MC and histopathologic prognostic factors.

As a result of this we concluded that, TAM and MC can used as a prognostic factor in ECs and can be a new option in EC treatment.

Key words: Endometrial carcinoma, tumor associated macrophage, mast cell, prognostic factors.

GİRİŞ

EK kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir ve kadınlardaki tüm invaziv kanserlerin %7'sini oluşturur. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 34.000 yeni vaka bildirilmektedir (1). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Kanser Kayıt Merkezi' nin 2004-2006 yılları arasında yaptığı istatistiklere göre en sık görülen kanserler arasında 4. sırayı (%5) almıştır (2). İnsidans siyahlara oranla beyazlarda 2 kat daha fazladır. İki ve onuncu dekatlar arasında görülebilir, ortalama görülme yaşı 59'dur. Kırk yaşından genç kadınlarda yaygın değildir. Kadınların çoğu postmenopozal dönemdedir. Obezite, diyabet, hipertansiyon ve infertilite ile birliktelik gösterir. Primer endometrial maligniteler epitelyal, mezenşimal ya da mikst orjinli olabilirler. Uterin malignitelerin %90'ı epitelyal kaynaklıdır (3). Geçen iki dekatta, klinikopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler genetik çalışmalar endometrial karsinogenezi dualistik modelin varlığını ortaya koyan veriler sağlamıştır. Bu modelde, tip I ve tip II olmak üzere iki tip EK vardır (4).

Tip I, iyi-orta derecede diferansiye karsinomalar olup, tüm EK'ların %80-85'ini oluşturur. Tipik olarak şişman, hipertansif ve diyabetik, perimenopozal veya postmenopozal beyaz kadınlarda görülür. Bu tümörler hiperplazi ve atipik hiperplaziye neden olan karşılanmamış östrojen ile ilişkilidir. Östrojenin kaynağı over disfonksiyonu, östrojen salgılayan tümörler ve karşılanmayan östrojen (anovulasyon, östrojen tedavisi vb.) nedeniyle olabilir (3-5). Morfometrik çalışmalar ve klonalite üzerine yapılan moleküler genetik analizler sonucunda endometrial proliferasyonlar 2 gruba ayrılmıştır. Karşılanmayan östrojen veya eksojen östrojenik stimülasyona bağlı gelişen, karsinoma gelişimi için çok az ya da hiç risk taşımayan poliklonal proliferasyonlar endometrial hiperplazi; karsinoma öncülü olan monoklonal lezyonlar ise endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) olarak tanımlanmıştır. EİN'lerin %30'u endometrioid adenokarsinoma dönüşür. Hem endometrial hiperplazi hem de endometrioid adenokarsinoma; hiperöstrojenizm,

mikrosatellit kararsızlığı ve fosfataz ve tensin homolog-phosphatase and tensin homolog (PTEN) gen mutasyonları ile ilişkilidir (1). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda endometrioid adenokarsinoma vakalarının %30-50'sinde tümör supresör gen olan PTEN mutasyonu mevcuttur. PTEN genindeki mutasyon endometrioid karsinomanın tüm derecelerinde benzer sıklıkta görülür. Aynı zamanda tipik ve atipik hiperplazilerin yaklaşık %20'sinde PTEN gen mutasyonu mevcuttur (5).

Tip II, daha çok yaşlı, postmenopozal ve siyah kadınlarda görülür. Tüm EK'ların %15-20'sini oluşturur. Genel olarak yüksek dereceli, myometriuma derin invazyon oluşturan ve histopatolojik tip olarak seröz ya da berrak hücreli karsinomalardır. Atipik hiperplazi ile ilişkisi olmayan bu tümörler sıklıkla atrofik endometrium zemininde gelişir (5). Seröz tip, endometrioid tip EK'na göre daha az mikrosatellit kararsızlık gösterir ve p53 mutasyonuna bağlıdır (1). Sıklıkla endometrial intraepitelyal karsinoma ile ilişkilidir ve bu lezyonlar seröz tip karsinomaların prekürsör lezyonları olarak düşünülmektedir (6).

I. Endometrial Kanserlerin Klinik Özellikleri

EK, asemptomatik olabilir ama genellikle anormal vajinal kanama ve aşırı akıntı gibi klinik bulgularla kendilerini gösterirler (1).

II. Endometrial Kanserlerin Morfolojik Özellikleri

Uterin korpus karsinomalarının makroskopik olarak belirgin bir ayırt ettirici görünümü yoktur. Diffüz ya da fokal, ülser, ekzofitik ya da nodüler olabilir. Fundusu ya da alt uterin segmenti tutabilir (7). Ülsere yüzey altında yumuşak ya da sert beyaz renkli tümör, myometriumu değişik oranlarda invaze eder (8). Özellikle kötü diferansiye olanlarda fokal hemoraji ve nekroz yaygındır (7).

III. Endometrial Kanserlerin Morfolojik Tipleri

EK'da Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) ve Uluslararası Jinekopatologlar Birliği'nin-International Society of Gynecological Pathologists (ISGYP) histopatolojik sınıflaması kullanılmaktadır (3,9).

Tablo-1: Endometrial karsinomaların DSÖ 2002 sınıflaması.

Endometrioid adenokarsinoma, NOS*

-Skumöz farklılaşma gösteren alt tip

-Villoglandüler alt tip

-Sekretuar alt tip

-Sialı hücreli alt tip

Müsinöz adenokarsinoma

Seröz adenokarsinoma

Berrak hücreli adenokarsinoma

Mikst tip adenokarsinoma

Skumöz hücreli karsinoma

Transizyonel hücreli karsinoma

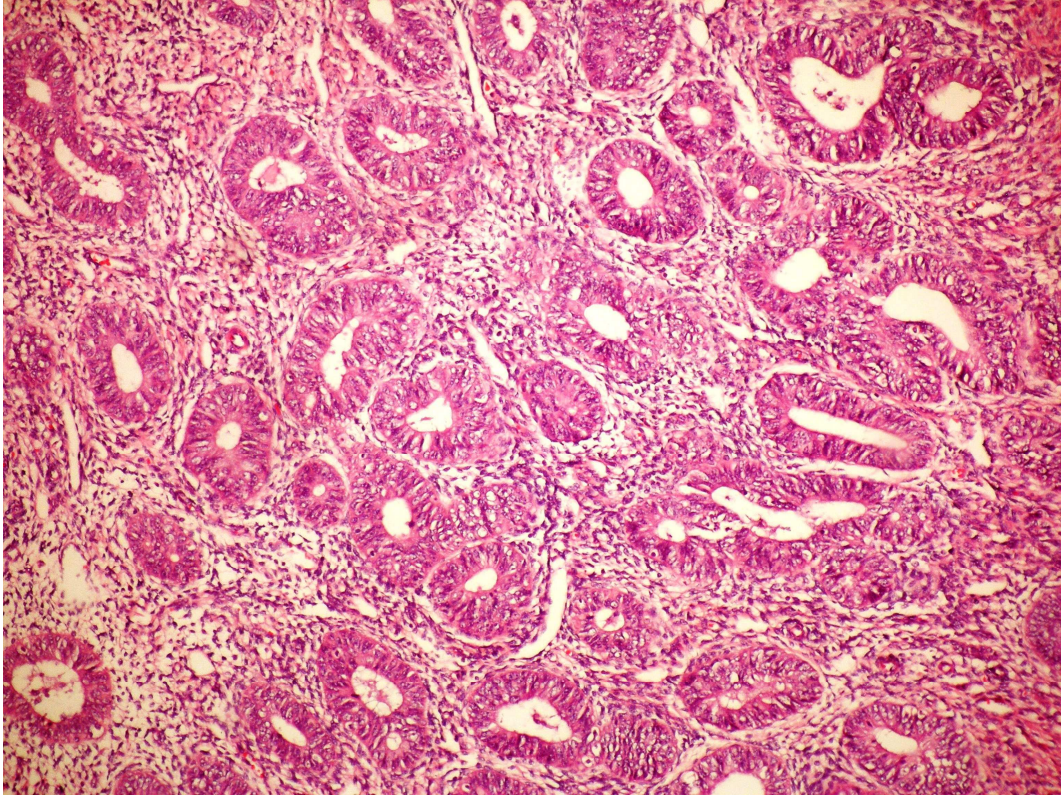
Küçük hücreli karsinoma

Andiferansiye karsinoma

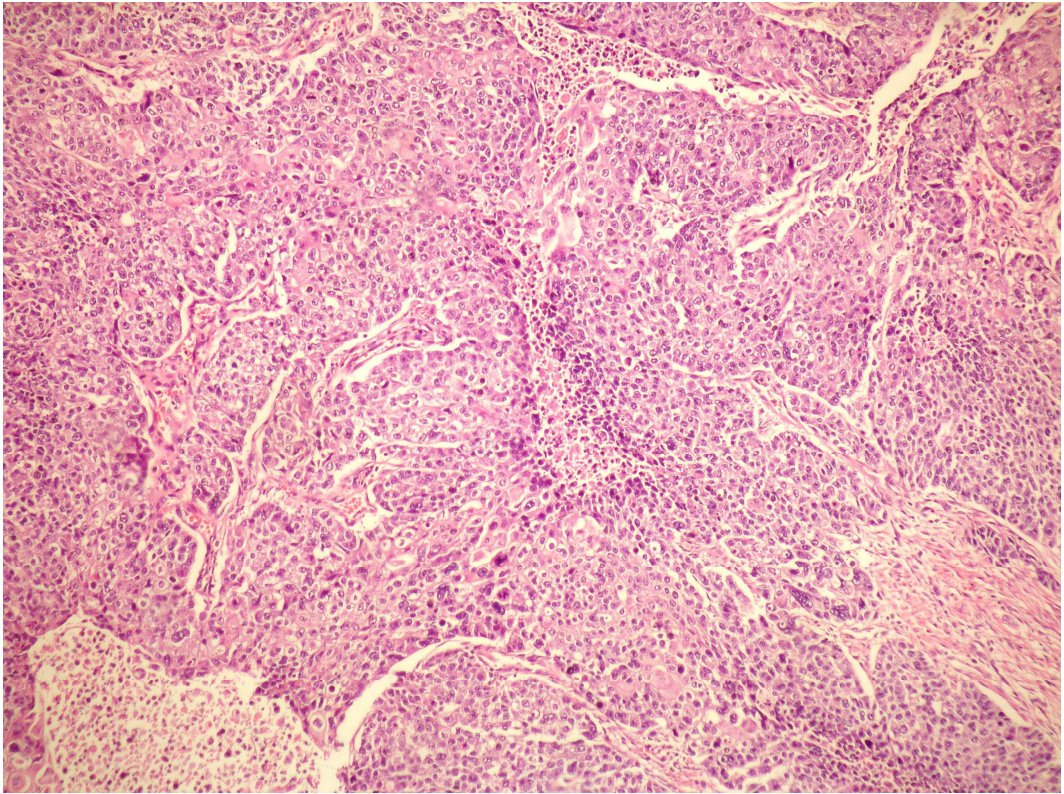
*Not otherwise specified

III.A. Endometrioid Adenokarsinoma

EK'nın en sık görülen tipidir, tüm vakaların $\frac{3}{4}$ 'ünden fazlasını oluşturur. Endometrioid olarak adlandırılmasının nedeni proliferatif fazdaki endometriuma benzemesidir (3). Tanım olarak, %10'dan fazla skumöz, seröz, müsinöz ya da berrak hücre farklılaşması içermemelidir (8). Çoğunluğu küboidal veya alçak kolumnar epitelle döşeli, iyi diferansiye, düzensiz, kompleks glandüler yapılardan oluşur. Glandüler yapılar birbirinden ince bir stromayla ayrılır ya da tamamen sırt sırtadır (Şekil-1 ve Şekil-2).



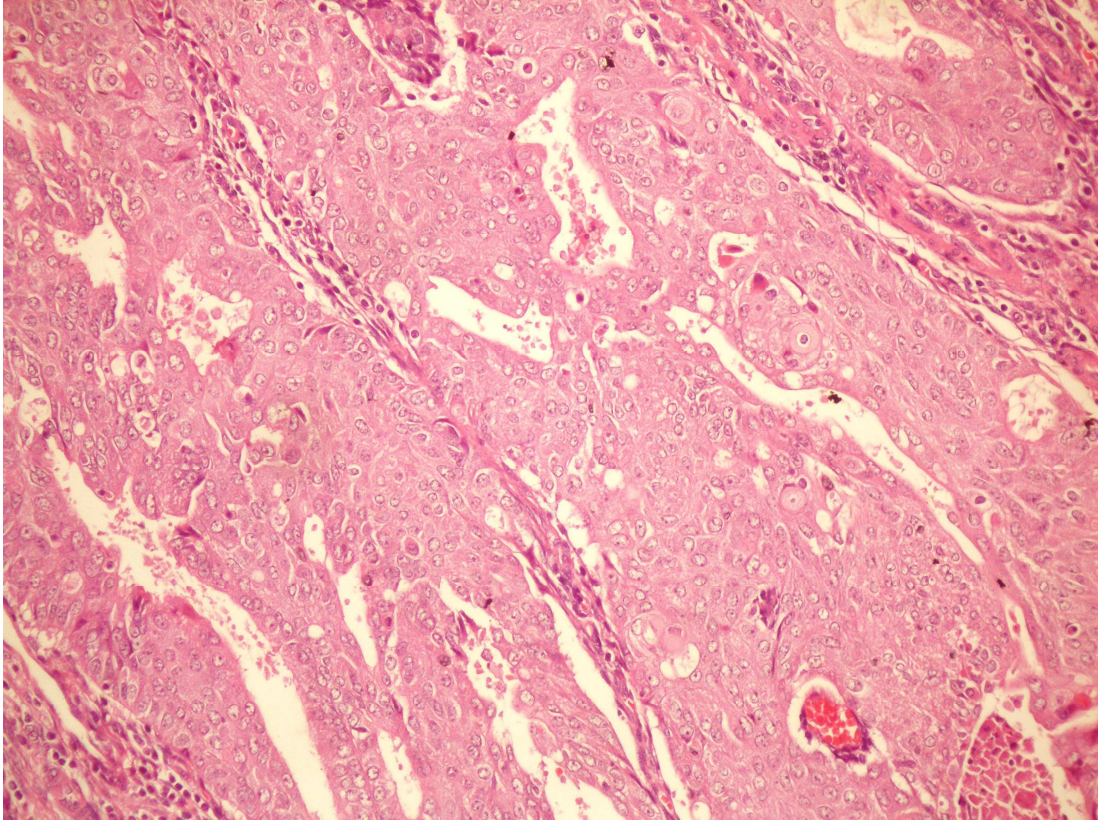
Şekil-1: Derece 1 endometrioid adenokarsinoma (H-Ex100).



Şekil-2: Derece 3 endometrioid adenokarsinoma (H-Ex200).

III.A.a. Skuamöz Farklılaşma Gösteren Alt Tip

Endometrioid adenokarsinomaların %20-50'si ya da daha fazlası değişen miktarlarda skuamöz farklılaşma gösteren neoplastik epitel içerir. Ama bu tip epitel, tümörün en az %10'unu oluşturuyorsa skuamöz farklılaşma gösteren adenokarsinoma olarak isimlendirilir (Şekil-3). Eski literatürlere göre ise bu tip tümörler, skuamöz elemanlar benign görünümlüyse adenoakantom, malign ise adenoskuamöz karsinoma olarak da adlandırılırdı. Skuamöz farklılaşma gösteren ya da göstermeyen endometrioid adenokarsinomalar arasındaki fark klinik olarak önemli değildir. Yine de skuamöz farklılaşmayı tanımlamak gerekir.



Şekil-3: Skuamöz farklılaşma gösteren endometrioid adenokarsinoma (H-Ex200).

Skvamöz farklılaşma kriterleri:

1-Standart boyama teknikleri ile keratinin gösterilmesi

2-Hücreler arası köprüler ve/veya

3-Aşağıdaki kriterlerden 3 ya da daha fazlasının olması

a) Gland yapısı ya da palizatlanma olmadan tabaka şeklinde büyüme

b) Keskin hücre sınırları

c) Eozinofilik ve kalın ya da camsı sitoplazma

d) Tümörün diğer alanları ile karşılaştırıldığında azalmış nükleositoplazmik oran

İyi diferansiye tümörlerde skuamöz epitel kümeleri gland lümenlerinde sınırlıdır. Hücreler oval-iğsi şekilli olup hücreler arası köprülere sahiptir. Keratin formasyonu sıktır. Mitoz nadirdir. Yüksek dereceli tümörlerde skuamöz kısım daha atipiktir ve gland dışına uzanır (3).

III.A.b. Villoglandüler Alt Tip

İkinci en sık görülen endometrioid adenokarsinoma alt tipidir (8). Hafif-orta derecede atipi sergileyen oval nükleuslu stratifiye kolumnar hücrelerle döşeli, ince santral korları olan villöz uzantılarla karakterizedir. Mitotik aktivite değişkendir. Anormal mitotik figür nadirdir. Myometrial invazyon genellikle yüzeyledir. Endometrioid karsinomadan daha iyi diferansiyedir. Genellikle tipik endometrioid karsinoma ile birlikte ve bu nedenle endometrioid karsinomanın alt tipi sayılır (4).

III.A.c. Sekretuar Alt Tip

Erken ya da orta sekretuar dönemdeki endometriuma benzer subnükleer ya da supranükleer sitoplazmik vakuoller içeren hücrelerle döşeli, iyi gelişmiş glandlardan oluşan endometrioid karsinoma alt tipidir. İyi prognozludur (8). Oldukça nadir görülen bu alt tip, endometrial kanserlerin sadece %1-2'sini oluşturur (3). Nükleus genellikle minimal atipi gösterir ve karsinoma tanısı kribriform ya da villoglandüler patern varlığında konur (8).

III.A.d. Silialı Hücreli Alt Tip

Düşük dereceli endometrioid adenokarsinomun nadir bir formudur. Kribriform patern sergiler. Glandlar tubal epitele benzer silialı, belirgin eozinofilik sitoplazmalı hücrelerle döşelidir. Düzensiz nükleer membran, kaba

kromatin ve belirgin nükleolus görülür. Çoğu, endometrioid karsinoma ile birlikte, ara sıra müsinöz karsinoma ile birliktelik gösterir (8).

III.B. Müsinöz Adenokarsinoma

EK'larının %5'ini oluştururlar. Tümörün %50'den fazlası intrasitoplazmik müsin içeren hücrelerden oluşur. Hücreler uniform, kolumnar olup minimal stratifikasyon gösterir. Kribriform alanlar nadirdir. Müsin ile dolu kistik glandüler alanlar ve ekstrasellüler olarak nötrofil içeren müsin gölleri ile çevrili papiller çıkıntılar tipiktir. Düşük dereceli ve minimal invaziv olma eğilimindedir. Prognoz çok iyidir. Endoservikal adenokarsinomadan normal endometrial doku alanlarının varlığı, endometrial stromal elemanların olması, skuamöz farklılaşmanın bulunması ve tipik endometrioid adenokarsinoma alanlarının olması ile ayrılır (10).

III.C. Seröz Adenokarsinoma

EK'ların yaklaşık %3-4'ü over veya tubanın seröz karsinomuna benzemektedir. Genellikle yaşlı kadınlarda inaktif ya da atrofik endometriumdan gelişir. Kümeler halinde tabakalaşma gösteren atipik hücrelerle döşenmiş fibrovasküler uzantılardan oluşur. %30 oranında psammom cisimcikleri görülür. Yüksek dereceli lezyonlardır. Diğer histolojik tiplerle birlikte olabilir. Sıklıkla lenfovasküler tutulum ve derin myometrial invazyon vardır. Sınırlı lezyonlar bile myometrial ve lenfatik tutulum olmaksızın over karsinomunu taklit ederek batın içine yayılma eğilimindedir. Klinik olarak Evre I olan hastalarda bile patolojik olarak %50 oranında derin myometrial tutulum, %75 oranında lenfovasküler invazyon saptanmıştır. Kötü prognozlu ve agresif seyirli tümörlerdir (11).

III.D. Berrak Hücreli Adenokarsinoma

Tüm EK'ların %5'inden azını oluşturur. Çoğunlukla papiller, tubulokistik, glandüler veya solid subtiplerin mikst konfigürasyonlarını içerir. Yüksek atipili ve bol berrak veya eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Hücreler kabara çivisine (hobnail) benzer görünüme sahiptir. Yaşlı hastalarda görülen oldukça agresif ve malign davranışlı bir tümördür. Myometrial invazyon ve lenfovasküler tutulum önemli prognostik işaretlerdir (12, 13).

III.E. Mikst Adenokarsinoma

Endometrial Tip I (endometrioid karsinoma, onun alt tipleri ya da müsinöz karsinoma) ve tip II karsinomun (seröz ya da şeffaf hücreli) karışımından oluşur. Bu tanı için bir komponent, tümörün en az %10'unu oluşturmalıdır. Genel olarak %25'ten fazla tip 2 karsinoma varlığı kötü prognozla ilişkilidir (8).

III.F. Skuamöz Hücreli Karsinoma

Nadir görülen endometrial tümörlerdir. Serviksin skuamöz tümörlerinden servikal epitelle ilişkisi veya yayılımının olmaması ile ayrılır. Çoğunlukla tanı esnasında servikal stenoz, kronik inflamasyon veya pyometra vardır. Hemen daima kötü prognozlu tümörlerdir (14).

III.G. Transizyonel Hücreli Karsinoma

Tümörün %90'dan fazlası ürotelyal hücrelere benzer. Oldukça nadirdir. Papiller ve polipoid olup çapı ortalama 3.5 cm'dir. Sıklıkla derece 2-3 tümörlerdir. Yaşlı hastalarda görülür ve agresif davranış sergiler. Sıklıkla diğer bir karsinoma tipiyle genellikle skuamöz, bazen endometrioid ya da seröz papiller karsinomla birlikte (8).

III.H. Küçük Hücreli Karsinoma

Tüm EK'ların %1'den azını oluşturur. Histolojik görünümü diğer organlardaki küçük hücreli karsinoma morfolojisindedir. 5 yıllık sağkalım oranı %60 civarındadır (8).

IV. Endometrial Karsinomalarda Derecelendirme

Tümörün farklılaşma derecesi grade olarak da bilinmektedir. EK'larda önemli bir prognostik göstergedir (7). Derecelendirme, Modifiye International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) sistemi ile histolojik ve nükleer özelliklere göre yapılır. Histolojik derece solid alanların varlığına göre belirlenir. Nükleer derecelendirme nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı, nükleolusun boyutuna göre yapılır (3).

EK'ların derecelendirilmesi aşağıda verilmiştir (7):

IV.A. Histolojik Derecelendirme

Derece 1 adenokarsinoma: Solid alanlar tümörün %5'den azını oluşturur.

Derece 2 adenokarsinoma: Solid alanlar tümörün %6-50'sini oluşturur.

Derece 3 adenokarsinoma: Solid alanlar tümörün %50'den fazlasını oluşturur.

IV.B. Nükleer Derecelendirme

Derece 1: Oval-yuvarlak nükleus, düzgün kromatin dağılımı, belirgin olmayan nükleolus içerir.

Derece 2: Düzensiz oval nükleus, kromatin kümelenmesi ve orta büyüklükte nükleolus dikkati çeker.

Derece 3: İri-pleomorfik nükleus, kaba kromatin ve iri-düzensiz nükleolus izlenir.

Yapısal derece, belirgin nükleer atipi varlığında bir grade arttırılabilir (3). Seröz adenokarsinoma, berrak hücreli adenokarsinoma ve skuamöz hücreli karsinomada nükleer derecelendirme dikkate alınmalıdır. Skuamöz farklılaşma içeren adenokarsinomalarda nükleer derecelendirme glandüler komponentte yapılmalıdır (7). Skuamöz ya da morüler elementler (sitoplazmik sınırları belirgin olmayan, belirgin keratinizasyon göstermeyen hücrelerin sıklıkla yuvarlak kontürlü tabaka benzeri proliferasyonu) solid komponentin parçası sayılıp derece yükseltilmemelidir (15). Endometrioid karsinomalarda yapısal ve nükleer derece arasında belirgin bir farklılık varsa,

bu durum beklenen bir bulgu olmadığından, tümörün seröz karsinoma olabileceğinden şüphelenilmelidir. Tümörün içinde farklı alanlarda belirgin yapısal derece farklılığı görülebilir. Böyle durumlarda yapısal derece tümörün tamamındaki hakim olan komponente göre verilmelidir (3).

V. Endometrial Karsinomalarda Evreleme

Uterus korpus tümörleri; önceden ultrasonografik inceleme, fraksiyone küretaj ve pelvik muayeneye dayanan tümör volüm ve yayılımının klinik olarak değerlendirilmesiyle evrelendirilmekteydi. 2008'de modifikasyonu yayınlanan 1971 FIGO sistemi ile histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve lenf nodülü örneklerini değerlendirerek tümörlerin uterus sınırlılığı, uterin serviks ve pelvik organlara uzanımı, pelvis dışına ve uzak alanlara yayılımına göre dört evreye ayırmıştır (16). Bu evreleme sistemi, cerrahi-patolojik bir evreleme olup tümörün derecesi, myometrial invazyon, istmus-serviks tutulumu, adneks tutulumu, periton sitolojisi, lenf nodülü metastazı gibi parametreler birarada değerlendirildiği için, prognozun belirlenmesinde çok değerlidir. Cerrahi girişim sonrası radyoterapi, kemoterapi ya da hormonal tedavinin kullanılıp kullanılmayacağına bu evreleme sonucu karar verilmektedir (3).

V.A. Endometrium korpus tümörlerinde cerrahi evreleme, FIGO 2008

Evre I*: Tümör uterin korpusta sınırlı

Evre IA*: Myometrial invazyon yok ya da yarıdan az invazyon mevcut

Evre IB*: Myometriumun yarıdan fazlası ya da yarısında invazyon mevcut

Evre II*: Servikal stroma tutulumu mevcut**

Evre III*: Tümörün lokal ve/veya bölgesel yayılımı

Evre IIIA*: Tümör serozayı ve/veya adneksleri tutmuştur***

Evre IIIB*: Vajinal ve/veya parametrial tutulum***

Evre IIIC*: Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodülü tutulumu***

IIIC1*: Pelvik lenf nodülleri pozitif

IIIC2*: Pozitif pelvik lenf nodülü tutulumu olsun ya da olmasın pozitif paraaortik lenf nodülü varlığı

Evre IV*: Mesane ve/veya barsak mukozası ve/veya uzak metastaz varlığı

Evre IVA*: Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu

Evre IVB*: İntraabdominal ve/veya inguinal lenf nodülleri dahil uzak metastaz varlığı

* derece 1, 2 veya 3

** sadece endoservikal glandüler tutulum evre I olarak değerlendirilmelidir.

***pozitif peritoneal sitoloji evreyi değiştirmez.

VI. Endometrial Karsinomalarda Prognostik Faktörler

EK için etkin bir tarama testi olmamasına rağmen, bazı semptomlar göstermesi nedeniyle %75 olgu erken evrede teşhis edilebilmektedir . Erken evrelerinde tümörün tedaviye verdiği cevap iyidir. İleri evre olgularda ise tedavi başarısı daha az oranda olmakta ve hastalığın prognostik faktörlerinin tespiti önem kazanmaktadır. Özellikle, ileri evre olgularda prognozu önceden belirleyebilmek için prognostik faktörlere olan gereksinim, son yıllarda yoğun bir ilgi odağı haline gelmiştir. Dolayısıyla EK, jinekolojik kanserler içinde prognostik özellikleri en çok araştırılan kanserlerden birisi olmuştur. EK'da prognoz üzerine etkili faktörler; yaş, histopatolojik tip, histolojik derece, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler tutulum, lenf nodülü tutulumu, tümör büyüklüğü, periton sitolojisi, DNA ploidi, servikal, adneksiyal yayılım, intraperitoneal hastalık ve tedavi tipidir (17-22). Ayrıca östrojen ve progesteron hormon reseptör durumları da tedavi ve prognozda önemli bir role sahiptir. Literatürde EK olgularındaki ER ve PR pozitifliğinin daha iyi prognoza işaret ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (23). İmmunohistokimyasal çalışmaların yaygınlaşmasından sonra, prognozu

belirlemede yeni kavramlar ortaya çıkmış ve yeni prognostik faktörler tanımlanmaya çalışılmıştır. Günümüzde onkogenler, ploidi ve moleküler belirleyicilerin prognoz üzerine etkileri halen araştırılmaktadır. Kim ve ark. (22) prognostik parametreleri klinikopatolojik ve biyolojik olmak üzere 2 gruba ayırmışlardır. Klinikopatolojik prognostik parametreler yukarıda saydıklarımız iken; biyolojik prognostik faktörler, steroid hormon reseptörleri, DNA flow sitometrik analiz ve karyotip, tümör belirteçleri, onkogen ve tümör supresör genler, apoptozla ilişkili proteinler, hücre siklusunu düzenleyen antijenler ve stromal invazyon ile metastazdan sorumlu olan moleküllerdir.

EK olgularında prognozu belirlemede kullanılan standart kriterlerin yanı sıra, tümör büyümesi ve anjiogenezde rol alan makrofajlar ve MH'nin varlığının belirlenmesi önemli birer alternatif olabilir. Bir tümörün invazyon yapma yeteneği sadece tümör hücrelerinden değil, aynı zamanda tümörün stromasında bulunan hücrelerden de (makrofajlar, MH, fibroblastlar, dendritik hücreler, NK hücreleri) kaynaklanır (24). Bunların içinde makrofajlar ve MH'leri major öneme sahiptir (25).

VI.A. Evre

Tanı anında tümörün dağılımını gösteren evreleme sistemi, hastaların değerlendirilmesinde önemli bir prognostik faktördür (7).

VI.B. Yaş

Genel olarak genç hasta popülasyonunda prognoz daha iyidir. İleri yaş grubundaki hastalarda uterus dışı yayılım ve myometrial invazyon sıklığı artmakta, sonuçta bu durum ileri yaşlardaki sağkalım oranlarını azaltmaktadır. Ayrıca ileri yaş grubu hastalarda kötü histolojik tiplerin ve derece 3 tümörlerin sıklığındaki artışa bağlı olarak nüks riski artmaktadır (26).

VI.C. Histolojik tip

Endometrioid tip dışındakilerde artmış nüks ve uzak metastaz riski söz konusudur. Diğer histolojik tipler tüm endometrium karsinomalarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. 5 yıllık sağkalım oranları daha kötüdür (27).

VI.D. Histolojik Derece

Histolojik derece ile prognoz arasında kuvvetli bir korelasyon mevcuttur. Derece 3 hastalarda, derece 1 ve 2 tümörlü hastalara göre nüks riski 5 kat artmıştır. Anaplazideki artış derin myometrial invazyon, serviks tutulumu, lenfatik yayılım ve uzak metastaz ile birlikte (28).

VI.E. Myometrial İnvazyon

Myometriumun dış yarısının tutulumu, lenfatik sisteme geçişi ve nüks ihtimalini arttırmaktadır. Ayrıca sağkalımla da bu şekilde bir etkileşim vardır (29). Myometrium invazyonunun sağkalımla ilişkisindeki en belirleyici nokta, tümör sınırının serozaya uzaklığıdır. 5 mm'den daha yakın tümörlerde nüks riski çok daha fazladır (30, 31).

VI.F. Lenfovasküler İnvazyon

Nüks ve ölüm riski açısından tüm histolojik tipler için bağımsız bir prognostik belirteçtir. Erken evre endometrium kanserlerinde lenfovasküler invazyon sıklığı ortalama %15'dir. Fakat bu oran tümör derinliği ve tümör derecesinin artışıyla artmaktadır (32).

VI.G. Alt uterin Segment-Serviks Yayılımı

Alt uterin segment veya serviksin tutulumu ekstrauterin hastalık, lenf nodu metastazı ve nüks riskiyle birlikte (33). Servikal yayılan hastalıkta tümör daha büyük, daha yüksek dereceli ve derine invaze olma eğilimindedir (33).

VI.H. Adneksiyal Tutulum

Adneksiyal yayılım yapmış olan tümörler çoğunlukla yüksek nüks riski taşırlar. Adneksiyal tutulumu olan vakaların %60'ında pozitif peritoneal sitoloji saptanmış olup, %38'inde nüks gözlenmiştir. Adneksiyal yayılımı olmayanların ise sadece %11'inde nüks saptanmıştır (22, 34).

VI. I. Periton Sitolojisi

Literatürde malign periton sitolojisinin önemi konusundaki bilgiler çelişkilidir. Artmış nüks oranı ve azalmış sağkalım oranlarıyla uyumlu olduğu ve bu nedenle tedavi edilmesi gerektiği iddia edilmektedir. Periton sitolojisinde malign hücrelerin varlığı genelde diğer kötü prognostik faktörlerle birlikte (35). Kötü prognostik faktörler ya da uterus dışı hastalık tespit edilmemiş

ise periton sitolojisi sağkalım ya da nüks oranlarını değiştirmemektedir. Malign periton sitolojisi tek başına tedavi gerektirmemektedir (35-37).

VI.J. Lenf Nodülü Metastazı

Klinik olarak erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Lenfatik metastazın olması nüks ihtimalini yaklaşık 6 kat artırır. 5 yıllık sağkalım lenf nodülü pozitif hastada %54 iken; negatif hastalarda %90'dır. Paraaortik lenfatik tutulum prognozu daha da kötüleştirmektedir (38).

VI.K. Ekstraperitoneal Tümör

Evre I hastaların %4-6'sında peritoneal sitoloji pozitifliği ve lenf nodülü metastazını içeren uterus dışı yayılım görülür. Uterus dışı yayılım, lenf nodülü metastazı dışında nüks için tanımlanmış bir risk faktörüdür. Nüks riskini yaklaşık 5 kat arttırmaktadır (32).

VI.L. Tümör Büyüklüğü

Endometrium kanserinde tümör büyüklüğü, lenf nodülü metastazı ve sağkalım için önemli bir prognostik faktördür. Tümör çapı 2 cm'den küçük, derece 2 tümörü olup myometriumun yarısından azını tutmuş olanlarda, lenf nodu metastazı yok iken, 2 cm ve üstündeki tümörlerde metastaz oranı %18'e yükselmektedir (33). 5 yıllık sağkalım oranları ise tümör çapı ≤ 2 cm olanlarda %98; ≥ 2 cm olanlarda %84 ve tüm uterin kaviteyi tutmuş olanlarda %64 olarak saptanmıştır (22).

VI.M. Steroid Reseptörler

Östrojen ve progesteron reseptörleri tümör derecesinden bağımsız prognostik belirleyicilerdir. Reseptör varlığı olan hastalar, olmayanlara göre daha uzun sağkalım ile birlikte. PR, ER'üne göre sağkalımı belirlemede daha az etkilidir (34). Etiyolojide önemli bir faktör olan östrojenin fazlasının reseptör düzeyinde tutulması, veya kanser gelişen olgularda tedavi amacıyla progesteronun verilmesi tümörün kontrolünde ve prognozun belirlenmesinde önemlidir (39, 40).

Endometrial kanserli hastalarda yüksek ER yoğunluğunun, daha iyi prognoza işaret ettiğini düşünenlerin yanısıra, PR'nün ER'üne göre daha önemli olduğunu belirtenler de mevcuttur (41, 42). Creasman ve ark. (43) her

iki reseptörün de prognozda önemli olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada östrojen reseptörünün sağkalım oranından bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu, klinik takip için progesteronun daha önemli olduğu da vurgulanmıştır. Martin ve ark. (44) da çalışmalarında ER pozitif olguların iyi seyirli olabileceğini ve bunlarda PR'nün de pozitif olması halinde tedavinin daha başarılı olduğunu göstermişlerdir.

VI.N. DNA Ploidi / Proliferatif İndeks

Endometrial adenokarsinomaların yaklaşık üçte ikisinde DNA içeriği diploiddir. Aneuploid hücre popülasyonu içeren hastalarda, tümörler genellikle ileri evrede olup, yüksek tümör derecesine ve derin myometrial invazyona sahip olduğundan ölüm oranı daha fazladır (35).

VI.O. Onkogen Amplifikasyonu-Ekspresyonu

K-ras onkogeninde kodon 12 veya 13'e ait mutasyonlar endometrium kanserinde %10-20 oranında bildirilmiştir. K-ras mutasyonu kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olabilir (36). HER 2/neu onkogen ekspresyonu da %10-15 oranında görülmektedir. Metastatik hastalığı olan hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Aşırı ekspresyonu hastalığın ilerleyişini hızlandırmaktadır (37). Tümör supresör gen olan p53'de değişiklik %20 hastada mevcuttur. Bu durum papiller seröz tip, ileri evre ve kötü prognozla ilişkilidir (38).

VI.P. Mast Hücreleri

MH'leri, bağ dokularında yerleşim gösteren, sitoplazmik granüller içeren hücrelerdir. Kemik iliğindeki CD34(+) multipotent progenitör hücrelerden köken alır ve kanda prekürsör hücreler olarak dolaşırlar. Derinin dermisi, akciğerler, barsakların mukoza ve submukozası gibi bölgelere göç ederek buralarda çeşitli faktörlerin etkisiyle farklılaşıp olgunlaşırlar (45, 46). MH'leri kan damarları, lenfatikler ve sinir liflerinin çevresinde yerleşirler. İmmün cevap, inflamatuvar reaksiyon ve doku tamirinde yer aldıklarından özellikle dış ortam ile sürekli temas eden deri, solunum sistemi, akciğer, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde çok sayıda bulunurlar (47). MH'nin gelişim ve farklılaşmalarında sitokinler ve başka faktörler karmaşık bir ağ içinde etki yaparlar. Büyüme faktörlerinin en önemlisi kök hücre faktörüdür. Bu faktör, MH büyüme faktörü veya KİT ligandı olarak da adlandırılır. Kök

hücre faktörü, MH'nin CD34(+) progenitör hücrelerinden gelişmesini sağlar (48).

İki tip MH'si tanımlanmıştır; bağ dokularında bulunan MH ve mukozal MH. Mukozal MH' nin aktiviteleri T hücrelerine bağımlıdır. Bağ dokularında bulunan MH'leri çok sayıda bazofilik granül içerir (49).

Granüllerde bulunan nötral proteazlara göre hücreler üç alt tipe ayrılır: triptaz içerenler, kimaz içerenler ve her iki enzimi birden içerenler. Her üç alt tip de herhangi bir organda değişik popülasyonlarda bulunabilir (50). Triptazdan zengin olan daha çok akut yangısal olaylarda rol alırken, kimaz ve her iki enzimi birlikte içerenler kronik olaylarda ve bağ dokusunun yenilenme sürecinde yer alırlar (51).

Yapılan çalışmalarda MH' nin neoplazide rolü olduğu gösterilmiştir. Birçok malignitede (akciğer, özofagus, serviks, pankreas, kolon ve rektum) MH' nin büyüme ve prognozla ilişkisi vardır(45, 52, 53).

VI.R. Tümör İlişkili Makrofajlar

Malign neoplazmlarda lenforetiküler hücre infiltrasyonu sıklıkla görülen bir bulgudur. Lenforetiküler hücreler mononükleer fagositler, lenfositler, plazma hücreleri, polimorfonükleer lökositler ve mast hücrelerinden oluşur. Bu hücreler içinde makrofajlar major öneme sahiptir (25, 54).

Makrofajlar mononükleer fagositer sistemin bir parçasıdır. Mononükleer fagositler kemik iliğinden göç ederek dolaşımda monositler halinde bulunurlar. Dokulara ve inflamatuvar odaklara girerek makrofajlara farklılaşırlar. Makrofajlar tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2'ye ayrılırlar. Tip 1 makrofajlar pro-inflamatuvar sitokinler ve Major Histocompatibility Complex (MHC) molekülleri salgılar. Bu moleküller patojenlerin ve tümör hücrelerinin öldürülmesinde rol oynar. Tip 2 makrofajlar ise inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde, angiogenezde ve yeniden yapılanmada görevlidir. Malign tümörlerde yer alan makrofajlara tümör ilişkili makrofajlar (TİM) adı verilir ve bunların büyük çoğunluğu tip 2 makrofajdır (24, 55).

TİM'lar proangiogenik sitokinler, büyüme faktörleri ve invaziv faktörler salgılar (56). Bu faktörler sayesinde tümör invazyonuna, büyümesine,

metastaza ve anjiogeneze yol açarlar. Tümör çevresi ve tümörde yer alan makrofaj yüzdesi tümörün tipine, evresine ve malign potansiyeline göre değişir. Makrofajların dağılımını düzenleyen bu faktörlerin yanında makrofaj sayısını belirleyen en önemli faktör sitokinlerdir (57).

TİM'lar birden fazla fonksiyona sahiptir. Bir taraftan tümör büyümesini indüklerken, diğer taraftan regresyonuna yol açar. Tablo-2'de TİM ve tümör progresyonunda rol alan, Tablo-3'te TİM ve tümör regresyonunda rol alan mediatörler izlenmektedir. TİM'ların bu çift yönlü etkilerinin konağın bağışıklık sistemi tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. TİM'ların bu karmaşık mekanizmalarını anlayarak yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkabilir (58).

Çalışmamızın amacı, EK'ların en sık görülen tipi olan endometrioid adenokarsinomalarda, stromada gözlenen TİM ve MH sayılarının, hormon reseptörleri (ER, PR) ve prognostik parametrelerle (myometrial invazyon, histolojik derece, yaş, histopatolojik tip, lenfovasküler invazyon, alt uterin segment tutulumu, lenf nodülü tutulumu) ilişkisinin araştırılmasıdır.

Tablo-2: TİM ve tümör progresyonunda rol alan mediatörler.

Mekanizma	Mediatörler
Tümör büyümesi	Büyüme faktörleri:(EGF, PDGF, TGF- β)
	Sitokinler: (IL-6, IL-1, TNF- α)
	L-arjinin kaynaklı poliaminler
Anjiogenezis	GM-CSF, TGF- α , TGF- β , IL-1, IL-6, IL-8
İnvazyon	Sitokinler (TNF- α , IL-1)
	Litik enzimler (metaloproteinazlar ve plazminojen aktivatörü)
İmmunsupresyon	Prostanoidler (PGE2)
	Sitokinler (IL-10) ve diğer mediatörler (TGF- β)

Tablo-3: TİM ve tümör regresyonunda rol alan mediatörler.

Mekanizma	Mediatörler
Direkt sellüler sitotoksisite	Hücreler arası etkileşim
Antikor bağımlı sellüler sitotoksisite	Fc reseptör (CD16)
Sitotoksik sekretuar ürünler	Eikosanoidler
	Sitokinler (IL-1, TNF- α)
	Serbest radikaller
Makrofajlar tarafından indüklenen apoptoz	TNF- α , IL-1

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Olgu Seçimi

2002 ve 2008 yılları arasındaki Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak endometrioid adenokarsinoma tanısı almış 100 olgu çalışma kapsamına alındı. Bu olguların 14'ü skuamöz farklılaşma gösteren endometrioid adenokarsinomdu.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulunun 21 Nisan 2009 tarih ve 2009-7/17 no'lu kararı ile onay alındı.

Histopatolojik tiplendirme için endometrial karsinomların 2002 DSÖ sınıflaması, histolojik derecelendirme için FIGO derecelendirme sistemi esas alındı.

Cerrahi prosedür olarak, olguların tamamında total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi; 64 olguda bilateral pelvik, paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı.

Olguların %10'luk formaldehit içerisinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş ve Hematoksilen-Eosin (H-E) ile boyanmış arşiv preparatları tekrar değerlendirilip, histokimyasal ve immunohistokimyasal boyamalar için her olguda tümörün morfolojisini en iyi temsil eden ve değerlendirmeye uygun stroma alanları içeren 100 adet parafin blok seçildi. Bu bloklardan yapılan kesitlere immunohistokimyasal olarak CD68 (Neomarkers MS-1808-SO, S1), ER (Neomarkers SP1) ve PR (Neomarkers SP2) ve histokimyasal olarak toluidin blue boyamaları uygulanıp; TİM'lar ve MH'nin myometrial invazyon, histopatolojik tip, menopoz durumu, lenf nodülü metastazı, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, histolojik derece, alt uterin segment tutulumu ve hormon reseptörleri (ER ve PR) ile ilişkisi değerlendirildi.

II. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

İmmünohistokimyasal uygulama için olgulara ait parafin bloklardan 4-5 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Hazırlanan kesitler, streptavidin-biotin-peroksidaz ve mikrodalga antigen retrieval kombinasyon metodu ile boyandı. Lamlar parlak alan ışık mikroskobunda (Olympus BX50) incelendi.

İmmünohistokimyasal boyama aşamaları:

1. 2 mikron kalınlıkta kesilip hazırlanan preparatlar etüvde 50-55C°de 1 gece bekletildi.

2. Kesitler ksilen içinde 25 dakika, absolü alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika bekletildi ve akar su ile yıkandı.

3. Kesitler distile su dolu şaleye dizildi ve yaklaşık 10 dakika bekletildi.

4. Etrafı kurulandıktan sonra içerisinde %10'luk sitrat buffer solüsyonları bulunan şalelere yerleştirildi. Mikrodalga fırında önce 800 devirde 5 dakika, sonra 400 devirde 15 dakika tutuldu. Mikrodalga fırından çıkarıldıktan sonra oda sıcaklığında 20 dakika soğumaya bırakıldı.

5. Kesitler soğuduktan sonra 3 defa distile suda 5'er dakika yıkandı.

6. Distile su dolu şalelerdeki su dökülüp yerine hidrojen peroksit kondu, ve burada 15 dakika bekletildi. Akar suda yıkandı.

7. Daha önceden hazırlanmış olan fosfat buffered solüsyonunda (PBS 0,01 Ph 7.2) 10 dakika bekletildi.

8. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerine kesitlerin üzerini tamamen kapatacak şekilde Large Volume Ultra V Block (LabVision) solüsyonu damlatıldı ve 10 dakika bekletildi. Burada amaç nonspesifik antikor bağlanmasını engellemektir.

9. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde primer antikorlar (CD68, 1:200 dilüsyon, Neomarkers, ER, 1:400 dilüsyon, Neomarkers ve PR, 1:600 dilüsyon, Neomarkers) damlatıldı. Oda sıcaklığında nemli ortamda 90 dakika bekletildi.

10. Kesitlerin üzerindeki fazla solüsyon dökülerek, çeşme suyunda 1-2 dakika yıkandı.

11. PBS solüsyonunda 10 dakika bekletildi. Dokuları çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.

12. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent/LabVision) damlatıldı ve 15 dakika bekletildi.

13. Kesitlerin üzerindeki fazla solüsyon dökülerek, PBS solüsyonunda 10 dakika bekletildi. Dokuların çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.

14. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde Streptavidin peroksidaz solüsyonu damlatıldı ve 15 dakika bekletildi.

15. Kesitlerin üzerindeki fazla solüsyon dökülerek PBS solüsyonunda 10 dakika bekletildi. Dokuların çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.

16. Kesitlere tarife göre hazırlanan DAB kromojen (LabVision) bol miktarda damlatıldı ve 10 dakika bekletildi.

17. Kesitler PBS solüsyonunda, ardından da distile suda yıkandı.

18. Mayer Hematoksilen ile 30-60 saniye süreyle zemin boyanması yapıldı.

19. Daha sonra çeşme suyunda yıkandı.

20. 2-10 saniye amonyaklı suda renk değişinceye kadar bekletildi.

21. Çeşme suyunda yıkandı.

22. %96'lık ve absöü alkollerden sırasıyla geçirildi.

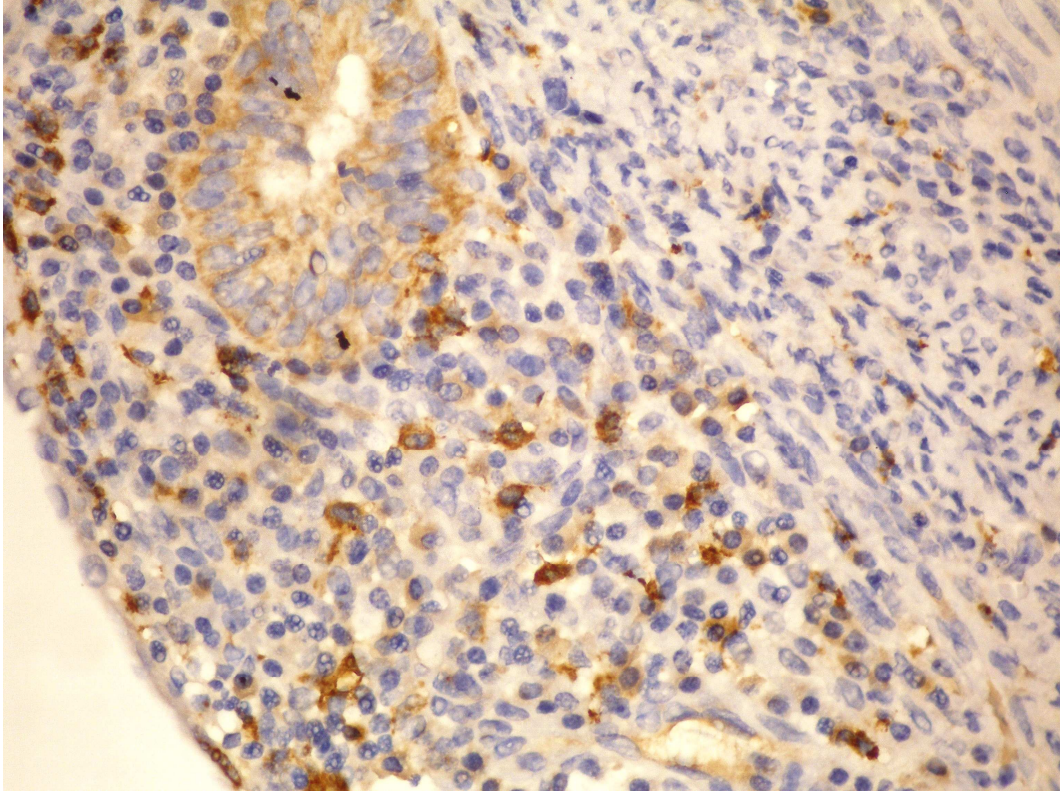
23. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılan kesitler ksilen ile temizlenip kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

Pozitif kontrol olarak ER ve PR için meme karsinomu, CD68 için tonsil dokusu kullanıldı.

III. CD68 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

İmmunohistokimyasal değerlendirme tümöre komşu stromada yapıldı. 5 büyük büyütme alanında CD68 ile sitoplazmik olarak pozitif

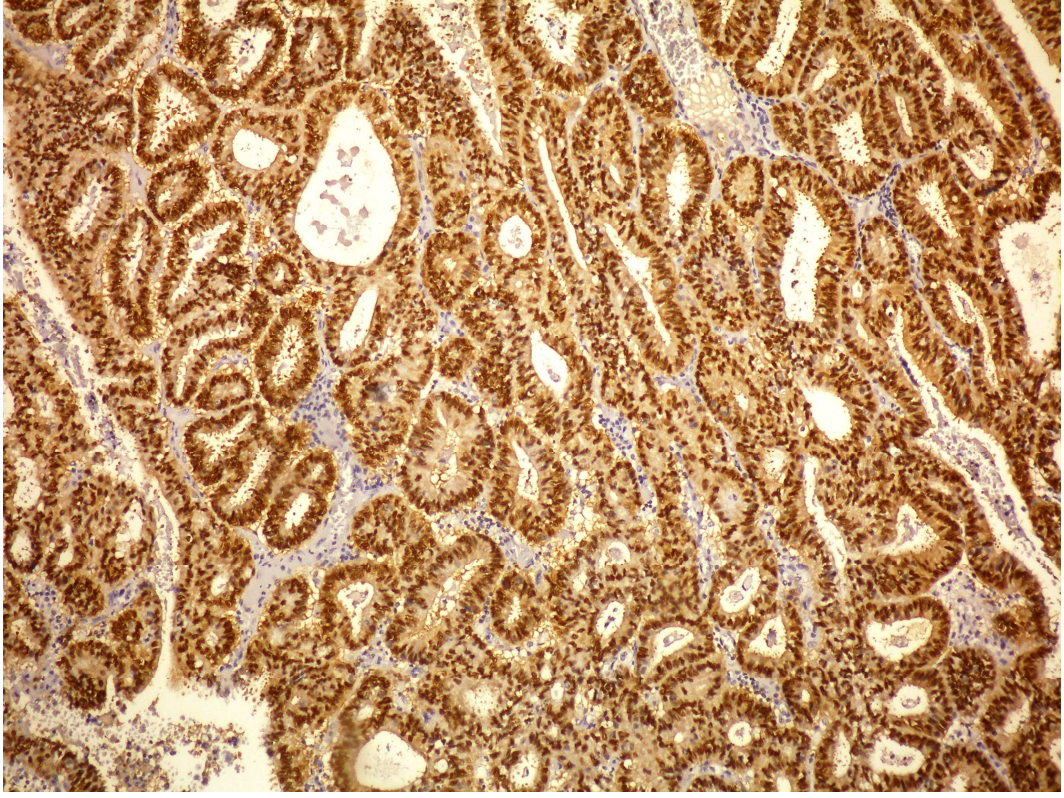
boyanan makrofajlar sayılarak ortalaması alındı ve <10 ve ≥ 10 olacak şekilde 2 gruba ayrıldı (59) (Şekil-4).



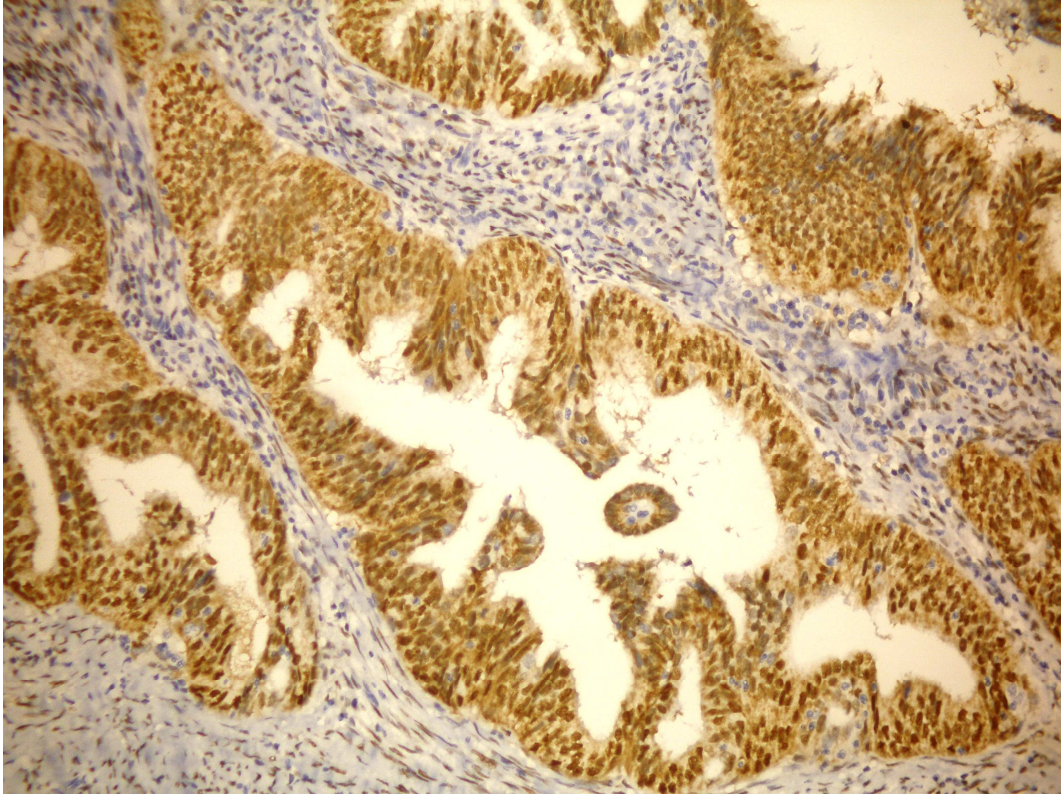
Şekil-4: CD68 pozitif makrofajlar (x200).

IV. ER ve PR Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

ER ve PR pozitifliği tümöral dokudaki nükleer boyanma esas alınarak yapıldı. Tümöral hücrelerde %5'in üstünde boyanma pozitif kabul edilirken, %5'in altı negatif olarak değerlendirildi. %5-40 oranında boyanma fokal pozitif, %41-100 oranında boyanma diffüz pozitif olarak kabul edildi (60) (Şekil-5 ve Şekil-6)



Şekil-5: ER ile diffüz pozitif boyanma (x100).



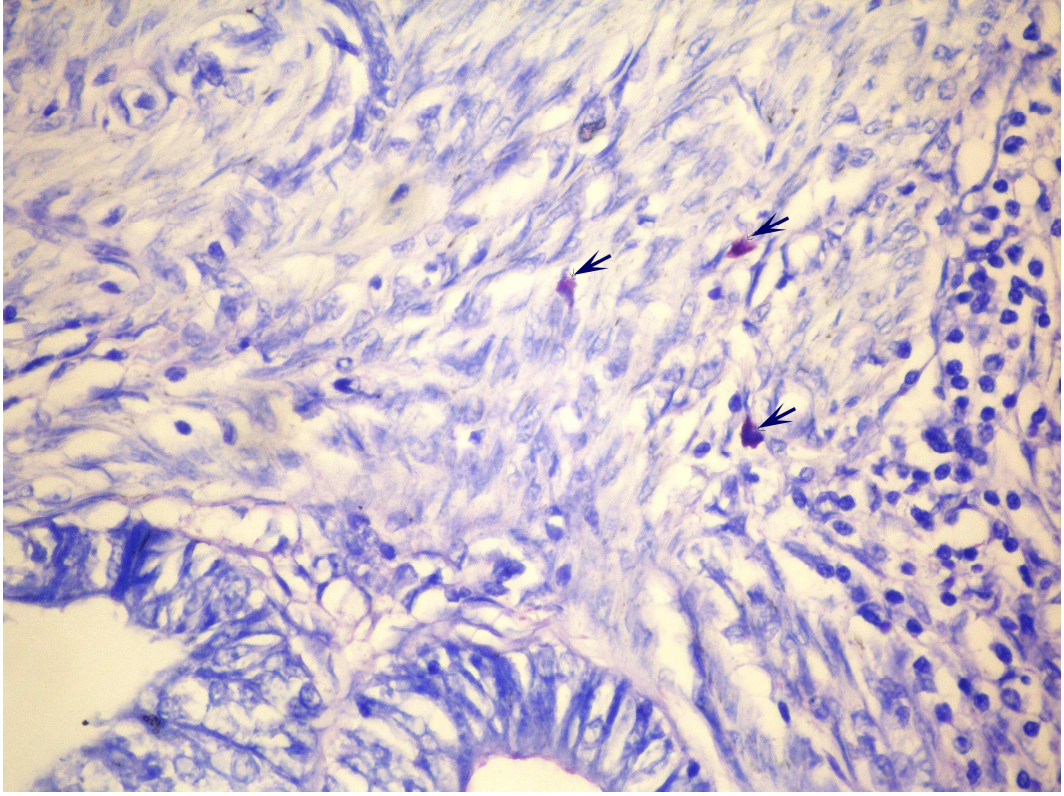
Şekil-6: PR ile diffüz pozitif boyanma (x200).

V. Toluidin Blue Histokimyasal Boyama Yöntemi

1. 2 mikron kalınlıkta kesilip hazırlanan preparatlar etüvde 57°C'de 2 saat bekletildi.
2. Ksilenle 20 dakika muamele edilerek deparafinizasyon işlemi uygulandı.
3. 10 dakika absolü alkol, 5 dakika %96'lık alkolde bekletildi.
4. 5 dakika suda yıkandı.
5. 3 dakika toluidin blue ile muamele edildi.
6. 3 defa distile su içinde, 5'er dakika süre ile yıkandı.
7. %96'lık ve absolü alkollerde dehidrate edildi.
8. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılan kesitler ksilen ile temizlenip kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

VI. Mast Hücre Sayımı

Mast hücre değerlendirmesi toluidin blue ile boyanmış preparatlarda, tümörün myometriuma komşu olduğu ve mast hücrelerinin en yoğun olduğu myometrial alanlarda yapıldı. Pozitif boyanma gösteren mast hücreleri 5 büyük büyütme alanında sayıldı ve ortalamaları alındı. Ortalama mast hücre sayısı <10 ve ≥ 10 olmak üzere 2 gruba ayrıldı (59) (Şekil-7)



Şekil-7: Toluidin blue pozitif mast hücreleri (x200).

VII. İstatistiksel Analiz

Veri girişi ve analizi bilgisayar ortamında SPSS 13 paket programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Mann-Whitney U testi, T-test ve Sperman korelasyon testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığının belirlenmesinde p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki var, p değeri >0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki yok şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların histopatolojik özellikleri Tablo-4'te izlenmektedir.

Çalışma grubunu oluşturan 100 olgunun 86'sı endometrioid (NOS) ve 14'ü skuamöz diferansiyasyonlu endometrioid adenokarsinomdu. İki arasında TİM ve MH sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Olgular 30-82 yaşları arasında olup (ortalama: 59,68), 78'i postmenopozal, 22'si premenopozal dönemdedi. TİM ve MH'leri ile yaş arasında korelasyon yoktu. Olguların menopozal durumlarıyla TİM ve MH sayısı arasında da ilişki saptanmadı.

Endometrioid adenokarsinoma olgularının 52'si (%60,46) derece 1, 27'si (%31,39) derece 2 ve 7'si (%8,13) derece 3; skuamöz diferansiyasyonlu endometrioid adenokarsinoma olgularının 5'i (%35,71) derece 1, 4'ü (%28,57) derece 2 ve 5'i (%35,71) derece 3'tü. İstatistiksel olarak, TİM sayısı ile tümör derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,042$). MH'leri ile tümör derecesi arasında ise ilişki bulunmadı.

Olguların 58'i yarıdan az; 42'si yarıdan fazla myometrial invazyon göstermekteydi. Spearman'ın nonparametrik korelasyon testine göre TİM'lar ile myometrial invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,032$, $r=0,215$). MH sayısı ile myometrial invazyon arasında korelasyon yoktu.

76 olguda lenfatik invazyon izlenmezken, 24'ünde mevcuttu. TİM'lar ile lenfatik invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bir ilişki tespit edilirken ($p=0,064$); MH'leri ile lenfatik invazyon arasında ilişki saptanmadı.

3 olguda vasküler invazyon mevcut olup, 97'sinde gözlenmedi. TİM ve MH'leri ile vasküler invazyon arasında korelasyon saptanmadı. Perinöral invazyon ise hiçbir olguda izlenmedi.

37 olguda alt uterin segment tutulumu varken; 63 olguda izlenmedi. TİM'lar ve MH'leri ile alt uterin segment tutulumu arasında istatistiksel olarak ilişki tespit edilmedi.

Olguların 37'sine lenf nodülü diseksiyonu yapılmamıştı. Lenf nodülü diseksiyonu yapılan 7 olguda lenf nodülü metastazı varken; 56 olguda metastatik tümör gözlenmedi. TİM ve MH sayısı ile lenf nodülü metastazı arasında ilişki saptanmadı.

İmmünohistokimyasal boyamalarda ER ile 33 olgu negatif, 15 olgu fokal pozitif, 52 olgu diffüz pozitif boyanırken; PR ile 12 olgu negatif, 12 olgu fokal pozitif, 76 olgu diffüz pozitif boyandı. Hormon reseptörleri ile TİM ve MH'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

TİM ve MH ile histopatolojik değişkenler (tümör tipi, menopoz durumu, myometrial invazyon, lenfatik invazyon, venöz vasküler invazyon, lenf nodülü metastazı, alt uterin segment tutulumu, yaş, ER, PR) arasındaki ilişki Tablo-5 ve Tablo-6'da izlenmektedir.

Tablo-4: Olguların histopatolojik özellikleri

Değişkenler	Hasta Sayısı
<u>Tümör tipi</u>	
Endometrioid adenokarsinoma	86
Skuamöz diferansiyasyonlu endometrioid adenokarsinoma .	14
<u>Menopoz durumu</u>	
Premenopozal	22
Postmenopozal	78
<u>Lenf nodu metastazı</u>	
Diseke edilmemiş	37
Yok	56
Var	7
<u>Myometrial invazyon</u>	
<1/2	58
≥1/2	42
<u>Lenfatik invazyon</u>	
Yok	76
Var	24
<u>Vasküler invazyon</u>	
Yok	97
Var	3
<u>Derece</u>	
1	57
2	31
3	12
<u>Alt uterin segment tutulumu</u>	
Yok	63
Var	37
<u>ER</u>	
Negatif	33
Fokal pozitif	15
Diffüz pozitif	52
<u>PR</u>	
Negatif	12
Fokal pozitif	12
Diffüz pozitif	76

Tablo-5: Tümör ilişkili makrofajlar ve histopatolojik değişkenler arasındaki ilişki.

Değişkenler	Makrofaj sayısı		p değeri
	<10	≥10	
<u>Tümör tipi</u>			
End. adenokarsinom	17	69	0,455
Sk.dif.end.adenokarsinom	1	13	
<u>Menopoz durumu</u>			
Premenopozal	2	20	0,347
Postmenopozal	16	62	
<u>Lenf nodu metastazı</u>			
Diseke edilmemiş	8	29	0,393
Yok	10	46	
Var	0	7	
<u>Myometrial invazyon</u>			
<1/2	12	46	0,032
≥1/2	6	36	
<u>Lenfatik invazyon</u>			
Yok	17	59	0,064
Var	1	23	
<u>Vasküler invazyon</u>			
Yok	18	79	1,000
Var	0	3	
<u>Alt uterin segment tutulumu</u>			
Yok	13	50	0,371
Var	5	32	
<u>ER</u>			
Negatif	4	29	>0,05
Fokal pozitif	3	12	
Diffüz pozitif	11	41	
<u>PR</u>			
Negatif	1	11	>0,05
Fokal pozitif	2	10	
Diffüz pozitif	15	61	
<u>Yaş</u>	61	59	0,465
<u>Derece</u>			
1	12	44	0,042
2	3	27	
3	1	13	

Tablo-6: Mast hücreleri ve histopatolojik değişkenler arasındaki ilişki.

Değişkenler	Mast hücreleri		p değeri
	<10	≥10	
<u>Tümör tipi</u>			
End. adenokarsinom	77	9	0,352
Sk.dif.end.adenokarsinom	14	0	
<u>Menopoz durumu</u>			
Premenopozal	21	8	0,679
Postmenopozal	70	1	
<u>Lenf nodu metastazı</u>			
Diseke edilmemiş	35	2	0,393
Yok	50	6	
Var	6	1	
<u>Myometrial invazyon</u>			
<1/2	55	3	0,116
≥1/2	36	6	
<u>Lenfatik invazyon</u>			
Yok	70	6	0,445
Var	21	3	
<u>Vasküler invazyon</u>			
Yok	88	9	1,000
Var	3	0	
<u>Alt uterin segment tutulumu</u>			
Yok	58	5	0,722
Var	33	4	
<u>ER</u>			
Negatif	32	1	>0,05
Fokal pozitif	15	0	
Diffüz pozitif	44	8	
<u>PR</u>			
Negatif	12	0	>0,05
Fokal pozitif	12	0	
Diffüz pozitif	67	9	
<u>Yaş</u>	59	64	0,155
<u>Derece</u>			
1	50	6	0,957
2	25	5	
3	13	1	

TARTIŞMA VE SONUÇ

EK kadınlarda en sık görülen jinekolojik malignitedir. En çok görülen kadın genital kanseri olması ve özellikle postmenopozal dönemde anlamlı bir mortalite oluşturması nedeniyle son yıllarda EK'nin prognostik faktörlerinin araştırılmasına ilişkin değişik çalışmalar yapılmaktadır. Endometrial kanserli olguların prognozunu belirlemede tümörün histopatolojik tipi ve yayılımı ana rolü oynamakta, bunun yanı sıra cerrahi evrelendirme, çok sayıda prognostik faktörün değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Endometrium kanserinde prognoz üzerine etkili faktörler yaş, histopatolojik tip, histolojik derece, myometrial invazyon derinliği, lenfatik invazyon, venöz vasküler invazyon, lenf nodülü tutulumu, tümör büyüklüğü, periton sitolojisi, hormon reseptör durumu, DNA ploidi, servikal ve adneksiyal yayılım, intraperitoneal hastalık ve tedavi tipidir (1). Ancak endometrium kanserinde bilinen prognostik faktörlerle açıklanamayan hastalık nüksleri araştırmacıları yeni prognostik faktörleri araştırmaya yöneltmiştir.

Neoplastik hücrelerin, mikroçevreleri tarafından etkilendiği iyi bilinmektedir (56). Tümör hücreleri makrofajlar, MH'leri, fibroblastlar, lenfosit ve nötrofil gibi inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiştir. Kanser hücreleri ile etkileşime geçen bu hücreler tümör büyümesi, invazyon ve metastaza neden olan interleukin-interlökin (IL)-8, vascular endotelial growth factor-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), basic fibroblast growth factor-fibroblast büyüme faktörü (bFGF), ve transforming growth factor alpha-transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α) gibi anjiogenik faktörler salgırlar (61). Tümörlerdeki inflamatuvar hücre varlığı ilk defa Rudolf Virchow tarafından 1863 yılında tanımlanmıştır. Bu inflamatuvar hücreler yüzey adezyon molekülleri, sitokinler ve onların reseptörlerinin aracılık ettiği kompleks hücreler arası sinyal ağı üzerinden haberleşirler. TİM ve MH'lerinin tümör gelişimi ve ilerlemesindeki etkilerine dair pek çok çalışma mevcuttur (58).

Kemik iliğinden immatür monositler halinde salgılanan makrofajlar, patolojik duruma göre çok çeşitli fenotipe ve fonksiyona sahip olurlar. Dokunun yeniden yapılandırılması, inflamasyon, immunité, nekrotik artıkların endositozisi, sitotoksité gibi fonksiyonlarının yanı sıra; 100'den fazla farklı madde salgılama özelliğine de sahiptirler. Aktivasyon durumlarına göre tip 1 ve tip 2 olarak ayrılırlar. Tip 1 makrofajlar (M1) proinflamatuvar sitokinler salgılayarak tümör eradikasyonuna, tip 2 makrofajlar (M2) ise anjiogenez ve dokunun yeniden yapılandırılmasında görev alıp, tümör gelişimine yol açarlar. Neoplastik dokularda bulunan TİM' lar esas olarak M2 grubundandır (62). Makrofajlar tümör büyümesini çeşitli yollardan etkileyebilirler. Tümör büyümesini, progresyonunu ve yayılımını büyüme faktörleri (EGF, TGF), çeşitli mediatörler (sitokinler, prostanooidler ve proteolitik enzimler) salgılayarak ve/veya T ve NK hücreleri gibi immun sistem hücrelerini baskılayarak yaparlar. Aynı zamanda TİM' ların tümör regresyon etkileri de vardır. Direkt veya indirekt yollarla sitokinler ve serbest radikaller salgılayarak tümör hücrelerini hasarlayabilirler (58).

TİM' lar epitelde, stromada, nekrotik ve invaziv alanlarda bulunabilirler (63). Çeşitli tümörlerde de (meme (64, 65) , serviks (66, 67), foliküler lenfoma (68), prostat (69), böbrek (70) ve özofagus (71)) prognostik önemi bildirilmiştir.

Klasik Hodgkin lenfoma tanısı almış 130 vakada yapılan çalışmada, artmış TİM sayısının azalmış sağkalım ile ilişkisi saptanmıştır (72). Non-jinekolojik leiomyosarkomda CD68 ile pozitif boyanan TİM dansitesi arttıkça 5 yıllık sağkalımın azaldığı gösterilmiştir (73).

TİM' ların histolojik lokalizasyonuna göre değerlendirilmesine ilişkin pek çok çalışma mevcuttur (63). Evre 4 küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında tümör adalarındaki ve tümör stromasındaki makrofaj yoğunluğu değerlendirilmiş ve tümör adalarındaki artmış makrofaj sayısının iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada tümör adalarındaki ve tümör stromasındaki makrofaj yoğunluğunun tümör progresyonunda etkili birer faktör olduğu anlaşılmıştır. Tümör adaları arasındaki stromada yer alan makrofajlar büyüme faktörleri, anjiogenetik faktörler salgılayarak kanser

ilerleyişine neden olurken, tümör adalarındaki makrofajlar ise tümör ilerleyişini engelleyen IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve tumor necrosis factor alfa (TNF- α) gibi sitotoksik sitokinler salgırlarlar (74). Yine Welsh ve ark.'nın (75) çalışmasına göre kanser stromasındaki yüksek makrofaj sayısı ve kanser adalarındaki düşük makrofaj sayısı, cerrahi uygulanmış küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında kötü prognostik faktörlerdendir. Bir hayvan modelindeki meme kanserinde tümör stromasındaki TİM sayısı azaltılarak tümör büyümesi ve metastazlar baskılanmıştır (76). Soeda ve ark.'nın (24) çalışmasında 76 endometrioid adenokarsinoma olgusuna uygulanan CD 68 immunohistokimyasal boyamasında, makrofajlar hem tümör içinde hem de tümöre komşu stromada sayılmış; tümöre komşu alanlardaki makrofaj sayısı ile FIGO evresi, FIGO derecesi, ve myometrial invazyon yaygınlığı arasında korelasyon saptanmıştır. Ayrıca pelvik lenf nodu metastazı ve vasküler invazyon saptanan hastalarda tümöre komşu alanlardaki makrofaj sayısı daha fazla bulunmuştur. 5 yıllık sağkalım oranları ise tümöre komşu myometriumdaki yüksek makrofaj oranına sahip olanlarda daha düşük bulunmuş ve bu alanlardaki makrofajların tümör invazyonu ve metastazında daha önemli olduğu kanısına varılmıştır. Tanaka ve ark.'nın (77) çalışmasında stromal TİM'larda timidin fosforilaz ekspresyonuna ve invaziv alanlarda fibroblast yoğunluğuna bakılarak bu faktörlerin invazyon, uzak metastaz ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Kaynaklarda stromal makrofajların bilinen prognostik faktörlerle ilişkisi daha fazla vurgulandığı için biz de çalışmamızda tümöre komşu myometriumdaki makrofajları saydık.

Hashimoto ve ark. (78) tümör adaları ve stromada bulunan makrofaj sayısının derin myometrial invazyon, yüksek derece ve yaşla ilişkili olarak arttığını göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada seröz adenokarsinoma ve berrak hücreli karsinoma gibi özel tipler de çalışmaya dahil edilmiştir. Endometrium karsinomlarında histopatolojik subtipin prognoza etkisi konusunda bir görüş birliği yoktur. Ancak non-endometrioid tipteki karsinomların endometrioid tiplere göre 5 yıllık sağkalım oranları hemen tüm çalışmalarda daha düşük bulunmuştur.

Biz çalışmamızda tümör grubu olarak üniformite sağlamak amacıyla sadece endometrioid karsinomları inceledik. Endometrioid karsinomlar içerisinde klasik tipte olanlar ile skuamöz diferansiasyon gösterenler arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmaması nedeniyle bu tümörler sağkalım çalışmalarında aynı grupta değerlendirilmektedir (22). Bu nedenle biz de çalışmamıza endometrioid tiplerle birlikte, skuamöz diferansiasyonlu endometrioid adenokarsinomları da dahil ettik. Yine de bu iki tümör grubu arasında makrofaj sayısı açısından bir fark bulunup bulunmadığını araştırdık ancak farklılık saptamadık. Her iki tümörün prognostik olarak benzer özellikte olması, çalışmalarda aynı histopatolojik tümör tipi grubunda değerlendirilmeleri nedeniyle aralarında bir farklılığın bulunmaması beklenmedik bir bulgu değildir.

Çalışmamızda TİM'lar ile tümör derecesi ve myometrial invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Makrofaj sayısı <10 olanlarda derece daha düşük iken, ≥ 10 olan grupta daha yüksek bulundu ($p=0,042$). Birçok çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, derin myometrial invazyon ile stromal makrofaj yoğunluğunun korele olduğu görülmüştür (24, 63, 78).

Genel olarak, genç hastalardaki EK yaşlı hastalara göre daha iyi prognozladur. Aalder ve ark.'nın (79) çalışmasında 60 yaş altında %6,1 mortalite ve nüks oranı mevcutken; 60 yaş üstünde bu oran %12,3 olarak bulunmuştur. Fakat histolojik derece ile birlikte değerlendirildiğinde yaşın bağımsız bir prognostik faktör olmadığı anlaşılmıştır (80). Bu çalışmada 60 yaş altındaki 8 olguda <10 TİM mevcutken; 46 olguda ≥ 10 TİM saptandı. 60 yaş üzerindeki 9 olgu <10 TİM içerirken; 37 olguda ise ≥ 10 TİM tespit edildi. Yaş ve menopoz durumu ile makrofaj sayısı arasında ilişki saptanmazken; literatürde sadece Hashimoto ve ark.'nın (78) çalışmasında yaş ve makrofaj sayısı arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup, yaşlı hastalarda makrofaj sayısının artmış olduğu bildirilmiştir. Yaş ve TİM' lar arasındaki sonucun anlamsız olmasının sebebi, genel olarak hastaların yaşlarının birbirine çok yakın olması olabilir.

Kim ve ark.'nın (22) çalışmasında, endometrial kanserlerdeki alt uterin segment tutulumunun sıklıkla myometrial invazyon, artmış lenf nodülü metastaz oranı (%23-35) ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Biz, alt uterin segment tutulumu ile makrofaj sayısı arasında ilişki saptamadık.

Lenf nodülü metastazı histolojik derecesi yüksek ve derin myometrial invazyonlu hastalarda sıklıkla görülmektedir. Çalışmamızda lenf nodülü metastazı ile makrofaj varlığı açısından korelasyon saptamadık. Literatürde ise Soeda ve ark. (24) ile Ohno ve ark.'nın (63) çalışmalarında pelvik lenf nodülü metastazı ile tümöre komşu alanlardaki artmış makrofaj sayısından bahsedilmektedir.

Olgularımızın sadece 7 tanesinin derece 3 olması ve yüksek dereceli olgu sayımızın az olması sonuçları bu yönde etkilemiş olabilir.

Lenfatik ve vasküler invazyon erken evre endometrium kanserlerinin %15'inde görülür ve bunların bağımsız birer prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Çevre dokulara ve kan damarları/lenfatik damarlara intravazasyon tümör ilerlemesine ve metastaza neden olan en önemli basamaktır (81). Fakat tümöral dokunun invaziv sınırlarında bulunan TİM ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişkiye dair çok az sayıda çalışma mevcuttur (24). Çalışmamızda venöz vasküler invazyon ile makrofaj sayısı arasında ilişki saptanmadı. Lenfatik invazyon ile TİM'ler arasında ise istatistiksel olarak anlamlılığa çok yakın bir ilişki tespit edildi ($p=0,064$).

MH'leri kemik iliğinden köken alan, alerjik reaksiyonlar, doğal ve kazanılmış bağışıklık, doku tamiri, anjiyogenez, fibrozis, pıhtılaşma, fibrinoliz gibi olaylarda rol alan, vücutta özellikle damar ve sinir çevrelerinde yaygın olarak bulunan, sitoplazmik granüllere sahip hücrelerdir (82). Yapılan çalışmalarda MH'nin neoplazide rolü olduğu gösterilmiştir.

Meme (83), mide (84), serviks (85), prostat (86), oral kavite, akciğer (87), larinks (88), kutanöz malignensiler (89), hemanjioma, hemanjioblastoma ve kolorektal (90) kanserlerde yapılan çeşitli çalışmalarda MH'lerinin tümör büyümesi, penetrasyonu, metastaz ve prognoz ile korele olduğu ve anjiogeneziste rolü olduğu bulunmuştur (91). Özellikle MH sayısı ile solid kanserlerin ilerleyişi arasında korelasyon bildirilmiştir (92).

Renal hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada MH sayısı arttıkça, tümör evresinin arttığı görülmüştür. İleri evre tümörlerde, erken evre tümörlere göre MH sayısı daha yüksektir (93). 421 mide karsinomunu içeren bir çalışmada MH sayısının, invazyon derinliğiyle ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (84). Kolorektal karsinomlarda yapılan çeşitli çalışmalarda nüks gösteren hastalarda MH sayısı daha yüksektir. MH'leri, tümör nüksünde önemli bir bağımsız prediktör faktör olarak kabul edilebilir ve bu hücrelerin tümör ilerlemesinde rol oynadığı söylenebilir (94). Akciğer adenokarsinomlarında MH'leri kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (95). Hepatosellüler karsinomda ve intrahepatik kolanjiokarsinomda, MH sayısı normal karaciğerdekinden daha yüksektir, bu tümörlerin karsinogenezisi süresince MH sayısı artmaktadır (96). Özofagusun skuamöz hücreli karsinomunda MH sayısı; tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve tümör ilerleyişi ile ilişkilidir (97). Deri ve meme kanserli hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda MH infiltrasyonu ve tümör progresyonu arasında önemli bir korelasyon saptanmıştır. Yine hayvan modellerinde yapılan meme ve oral kanserlerdeki premalign lezyonların invaziv karsinoma dönüşümünün MH bağımlı olduğu gösterilmiştir. Dabbou ve ark. (83) fare meme adenokarsinomlarında invaziv alanların periferinde ve metastatik odaklarda MH yoğunluğunun fazlalaştığını saptamışlardır.

EK ve MH'leri arasındaki ilişkiye dair literatürde çok az sayıda çalışma mevcuttur (59, 98). 35 EK içeren bir çalışmada tümöre komşu alanlardaki MH sayısı ile myometrial invazyon varlığı açısından önemli bir korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada MH'leri tümöre komşu myometriyumda 5 alandan sayılarak ortalamaları alınmıştır (59). Biz de MH sayımında bu çalışmayı referans aldık.

MH'lerinin tümör davranışındaki rolü tartışmalı olmakla birlikte, anjiogenezi uyarıcı özelliğine yönelik çalışmalar mevcuttur (99). Premalign lezyonlarda metastaz ve tümör yayılımına direkt etkili olan matrix metalloproteinaz-9 (MMP-9) aktivasyonuna yol açarak, anjiogenik süreci başlatırlar (100). Aktive MH'leri anjiogenezisi uyaran VEGF, bFGF, IL-8, TNF- α ve MMP-9 gibi faktörlerin salgılanmasına yol açarlar (100). Heparin

benzeri moleküller salgılayarak anjiogeneze, IL-8 salgılayarak tümör hücrelerinin kemotaksisine, histamin salgılayarak tümör hücrelerinin proliferasyonuna yol açarlar. Aynı zamanda çeşitli sitokinler ve proteolitik enzimler salgılayarak tümör hücrelerini yok edebilirler (82).

MH'leri ve mikrodamar yoğunluğu arasındaki ilişki, birçok çalışmada gösterilmiştir (84, 97). Tümörün invazivliği için gerekli olan proteolitik komponentlerin çoğu, metalloproteazlardan zengin olan MH'leri tarafından salgılanır (83). Ribatti ve ark.'nın (101) çalışmasında mikrodamar yoğunluğu ile MH triptaz aktivitesi arasında ilişki araştırılmış; sonuç olarak ta anjiogenez aracılığı ile tümör ilerleyişi ve MH arasında ilişki saptanmıştır. Diğer taraftan da stromal MH'lerinin invaziv meme kanserinde iyi bir prognostik faktör olduğuna dair bir çalışma mevcuttur (92). Theoharides ve Conti (82) MH'lerinin bu dual rolünü apoptozisi uyaran IL-1, IL-4, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler salgılamasıyla açıklamışlardır. Bu açıdan bakıldığında Cinel ve ark.'nın (59) çalışmasında artmış MH sayısı ile myometrial invazyon ilişkisi tümörün verdiği konakçı yanıtı olarak değerlendirilebilir.

İlk defa D'Erchia 1897 yılında insan uterusunda MH varlığını tanımlamıştır. Myometriumda çok sayıda MH mevcutken; endometriumda daha az sayıda izlenir (60). Myometriumdaki artmış sayıdaki mast hücrelerinin önemi ise henüz tanımlanmamıştır.

D'Souza ve ark. (98), MH ve makrofaj sayısının değerlendirildiği, 128 endometrial polip, 7 atipik hiperplazi ve 5 EK'yu içeren çalışmalarında, atipik hiperplazi ve EK'da mast hücresinin görülmediği saptanmış; kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilen proliferatif fazdaki olgularda ise mast hücre sayısının arttığı görülmüştür.

Çalışmamızda histopatolojik prognostik faktörlerin hiçbirinde mast hücre varlığı ile korelasyon saptanmadı.

Endometrial adenokarsinomların tedavi ve prognozunda östrojen ve progesteron hormonlarının rolü kesindir. Etyoloji de önemli bir faktör olan östrojenin fazlasının gerek reseptör düzeyinde tutulması, gerekse kanser gelişen olgularda tedavi amacıyla progesteronun verilmesi tümörün kontrolünde ve prognozun belirlenmesinde önemlidir (39, 40). Özellikle

meme başta olmak üzere endometrium, serviks, over, beyin gibi organlarda mevcut olan seks steroidlerinin durumu son yıllarda pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir (102, 103). Yapılan bir çalışmada, derece 1 endometrial kanserlerde %90 ER ve %83 PR pozitifliği saptanırken; derece 3 olanlarda bu oran sırasıyla %55 ve %22 olarak bulunmuştur (22). Endometrial karsinomlarda steroid reseptörler dikkate alınmaksızın yapılan hormon tedavisi ile %30-35 vakada iyi sonuç alınırken, reseptör pozitifliği gösteren tümörlerde bu oranın %75'lere çıktığı bildirilmektedir. Bu yüzden, endometrial adenokarsinom vakalarında steroid reseptörlerin durumu değerlendirilerek klinisyenlere hastaya uygulanacak tedavi yönteminin seçilmesi konusunda yol gösterilebilir. Böylece hastalara daha iyi bir prognoz imkanı sağlanabilir (103). Literatürde steroid hormon reseptörleri ile mast hücresi ya da makrofaj ilişkisinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulamadık. Sivridis ve ark.'nın (60) çalışmasında 164 endometrial karsinomda steroid hormon reseptörleri ve anjiogenezis ilişkisi değerlendirilmiştir. Nonendometrioid karsinomlarda ER veya PR kaybının derin myometrial invazyon ve yüksek intratümöral anjiogenezis ile ilişkili olduğu saptanmıştır. MH ve TİM'lerin anjiogenezisi uyaran mediatörler salgıladığı düşünülürse; steroid hormon reseptörlerinin kaybının, artmış makrofaj ve MH ile ilişkili olabileceği düşüncesiyle çalışmamızda hormon reseptörleri ile MH ve makrofaj sayısı arasında korelasyonu araştırdık ancak anlamlı bir ilişki bulamadık.

Sonuç olarak çalışmamızda, TİM'lerle tümör derecesi ve myometrial invazyon arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanırken; MH'leri ile ise histopatolojik faktörlerden hiçbiri ile korelasyon tespit edilmedi. Çalışmamızın retrospektif oluşu, bu nedenle dokuların antijenitesinin zaman içinde azalması ve dolayısıyla uygulanan immunohistokimyasal ve histokimyasal boyaların değerlendirilmesindeki güçlükler ile genel olarak yüksek dereceli tümörlerin az sayıda olması sonuçları bu yönde etkilemiş olabilir.

Makrofajların ve MH'lerinin en önemli görevi patojenlere karşı konak savunmasında bulunmaktır. Fakat neoplastik dokularda bulunan TİM ve MH'leri immun fonksiyonlar yerine tümör büyümesi ve anjiogenezde rol

alrlar. Bu nedenle EK olgularında prognozu belirlemede kullanılan standart kriterlerin yanı sıra, TİM ve MH'lerinin varlığının belirlenmesi önemli birer alternatif olabilir. Makrofaj ve mast hücrelerinin anjiogenik ve tümör progresyonuna neden olan fonksiyonlarını, bu hücrelerin immun fonksiyonları yönüne döndürmek, tümör ilerleyişini önlemek için faydalı olabilir. TİM'lar ve MH'lerin endometrium kanseri tedavisinde yeni ufuklar açabileceği düşünülerek yapılan immunoterapötik ve gen terapötik tedavilerden elde edilen sonuçlar ise tatmin edici olmamıştır. Bunun için daha fazla sayıda yüksek derece ve evreye sahip hasta grupları ile çalışılmalı ve daha çok prospektif çalışma yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Crum CP. The female genital tract. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N (eds). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition. China: Elsevier Saunders; 2005. 1059-117.
2. www.saglik.gov.tr
3. Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial carcinoma. In: Kurman RJ (ed). Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th edition. USA: Springer; 2002. 501-59.
4. Ronnett BM, Seidman JD, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Pathology of the endometrial hyperplasia and carcinoma. In: Coukos G, Rubin SC (eds). Cancer of the Uterus. USA: Marcel Dekker; 2005. 93-147.
5. Ramirez NC, Lawrence WD. Uterus. In: Weidner N, Cote R, Suster S, Weiss L (eds). Modern surgical pathology. Volume 2. Hong Kong: Saunders; 2003. 1327-77.
6. Mazur MT, Kurman RJ. Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings: A Practical Approach. 2nd edition. USA: Springer; 209-39.
7. Zaino RJ. Endometrial hyperplasia and carcinoma. In: Fox H, Wells M (eds). Haines and Taylor obstetrical and gynaecological pathology. Volume 1. 5th edition. Spain: Churchill Livingstone; 2003. 443-95.
8. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the uterine corpus. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds). World Health Organization Classification of tumours of the breast and female genital organs. Germany: IARC Press; 2003. 217-57.
9. Mikuta JJ. International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of endometrial cancer 1988. Cancer 1993;71:1460-3.
10. Melhern MF, Tobon H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic review of 18 cases. Int J Gynaecol Pathol 1987;6:347-55.
11. Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. Gynecol Oncol 1994; 54: 264-8.
12. Abeler VM, Kjorstad KE. Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. Gynecol Oncol 1991; 40:207-17.
13. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. A clinicopathologic study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma. Cancer 1982;49:1511-23.
14. Abeler VM, Kjorstad KE. Endometrial squamous cell carcinoma: report of three cases and review of the literature. Gynecol Oncol 1990;36: 321-6.
15. Hendrickson MR, Longacie TA, Kempson RL. The uterine corpus. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH (eds). Sternberg's diagnostic surgical pathology. Volume 3. 4th edition. India: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. 2435-542.

16. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103–4.
17. Lawton F. Management of endometrial cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:127-34.
18. Dockerty MB, Lovelady SB, Foust GT. Carcinoma of the corpus uteri in young women. *Am J Obstet Gynecol* 1951;61:966.
19. Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991;41:1-16.
20. Mangili G, De Marzi P, Viganò R, Rabaiotti E, Sassi I, Taccagni GL, Garancini P, Frigerio L. Identification of high risk patients with endometrial carcinoma. Prognostic assessment of endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:216-20.
21. Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol* 1994;10:31-46.
22. Kim JW, Kim SH, Kim YT, Kim DK. Clinicopathologic and biological parameters predicting the prognosis in endometrial cancer. *Yonsei Med J* 2002;43:769-78.
23. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Hajime S. Prognostic Significance of Progesterone Receptor Immunohistochemistry in Endometrial Carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;69:220-5.
24. Soeda S, Nakamura N, Ozeki T, Nishiyama H, Hojo H, Yamada H, Abe M, Sato A. Tumor-associated macrophages correlate with vascular space invasion and myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;109:122–8.
25. Shih JY, Yuan A, Chen JJ, Yang P. Tumor-Associated Macrophage: Its Role in Cancer Invasion and Metastasis *J Cancer Mol* 2006;2:101-6.
26. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage 1 adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991;78:63-9.
27. Fanning J, Evans MC, Peters AJ, Samuel M, Harmon ER, Bates JS. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile. *Gynecol Oncol* 1989;32:288-91.
28. Sutton GP, Geisler HE, Stehman FB, Young PC, Kimes TM, Erlich CH. Features associated with survival and disease-free survival in early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1385-93.
29. Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, Hirakawa T, Kamura T, Nakano H. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;84:979-82.
30. Hanson MB, Van Nagell Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, Pavlik EJ. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985;55:1753-7.

31. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
32. Ebina Y, Hareyama H, Sakuragh N, Yamamoto R, Furuya M, Sogame M. Peritoneal cytology and its prognostic value in endometrial carcinoma. *Int Surg* 1997;82:244-8.
33. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in the endometrial cancer. *Cancer* 1991;67:2791-4.
34. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, Yu WC, Potish RA, Prem KA. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986; 67:463-7.
35. Stendahl U, Strang P, Wagenius G, Bergstrom R, Tribukait B. Prognostic significance of proliferation in endometrial adenocarcinomas: a multivariate analysis of clinical and flow cytometric variables. *Int J Gynaecol Pathol* 1991;10:271-84.
36. Mizuuchi H, Nasim S, Kudo R, Silverberg SG, Greenhouse S, Garret CT. Clinical implications of K-ras mutations in malignant epithelial tumors of the endometrium. *Cancer Res* 1992;52:2777-81.
37. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeny GL, Roche PC, Cha SS, Podratz KC. HER-2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992;47:179-85.
38. Bur ME, Perlman C, Edelmann L, Fey E, Rose PG. p53 expression in neoplasm of the uterine corpus. *Am J Clin Pathol* 1992;98:81-7.
39. Press MF, Greene GL. Localization of progesterone receptor with monoclonal antibodies to human progesterone receptor. *Endocrinology* 1988;122:1165-75.
40. Zaino JR, Clarke CL, Mortel R, Satyaswaroop PG. Heterogeneity of progesterone receptor distribution in human endometrial adenocarcinoma. *Cancer Res* 1988;48:1889-95.
41. Palmer DC, Muir IM, Alexander AI, Cauchi M, Bennett RC, Quinn MA. The prognostic importance of steroid receptors in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 388-93.
42. Kleine W, Maier T, Geyer H, Pfeindener A. Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer and their prognostic prevalence. *Gynecol Oncol* 1990;38:59-65.
43. Creasman WT, Mc Carty KS, Barton TK. Clinical correlates of estrogen and progesterone-binding proteins in human endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1980;55:363-70
44. Martin JD, Hahnel R, Mc Cartney AJ, Woidings TL. The effect of estrogen receptor status on survival in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 322-4.
45. Stenton GR, Befus AD. Role of intestinal mast cell in modulating gastrointestinal pathophysiology. *Ann Allerg Asthma Im* 1998;81:1-15.
46. Chugunova E. Biological Function of Mast Cell Chymase. (Doctoral Thesis). Uppsala: Swedish University of Agricultural Sciences; 2004.

47. Nienartowicz A, Sobaniec-Łotowska ME, Jarocka-Cyrta E, Lemancewicz D. Mast cells in neoangiogenesis *Med Sci Monit* 2006;12:53-6.
48. Mitsui H, Furitsu T, Dvorak AM et al. Development of human mast cell from umbilical cord blood cells by recombinant human and murine c-kit ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;90:753-9.
49. Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cell, basophils and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:486-94.
50. 50-Ribatti D, Finato N, Crivellato E, Marzullo A, Mangieri D, Nico B, Vacca A, Beltrami CA. Neovascularization and mast cells with tryptase activity increase simultaneously with pathologic progression in human endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1961-5.
51. McNeil HP, Gotis-Graham I. Human mast cell subsets-distinct functions in inflammation? *Inflam Res* 2000;49:3-7.
52. Benítez-Bribiesca L, Wong A, Utrera D, Castellanos E. The role of mast cell tryptase in neoangiogenesis of premalignant and malignant lesions of the uterine cervix. *J Histochem Cytochem* 2001;49:1061–2.
53. Nonomura N, Takayama H, Nishimura K et al. Decreased number of mast cells infiltrating into needle biopsy specimens leads to a better prognosis of prostate cancer. *Br J Cancer* 2007;97:952-6.
54. 54-Salvesen HB, Akslen LA. Significance of tumour-associated macrophages, vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 expression for tumour angiogenesis and prognosis in endometrial carcinomas. *Int J Cancer* 1999;84:538-43.
55. Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res* 2006;66:605–12.
56. Mantovani A. Tumor-associated macrophages in neoplastic progression: a paradigm for the in vivo function of chemokines. *Lab Invest* 1994;71:5-16.
57. Bottazzi B, Polentarutti N, Acero R, et al. Regulation of the macrophage content of neoplasms by chemoattractants. *Science* 1983;220:210-2.
58. al-Sarireh B, Eremin O. Tumour-associated macrophages (TAMS): disordered function, immune suppression and progressive tumour growth. *J R Coll Surg Edinb* 2000;45:1-16.
59. Cinel L, Aban M, Basturk M, Ertunc D, Arpacı R, Dilek S, Camdeviren H. The association of mast cell density with myometrial invasion in endometrial carcinoma: A preliminary report. *Pathol Res Pract* 2009;205:255-8.
60. Sivridis E, Giatromanolaki A, Koukourakis M, Anastasiadis P. Endometrial carcinoma: association of steroid hormone receptor expression with low angiogenesis and bcl-2 expression. *Virchows Arch* 2001;438:470–7.
61. Chen JJ, Lin YC, Yao PL, et al. Tumor-Associated Macrophages: The double-edged sword in cancer progression. *J Clin Oncol* 2005; 23:953-64.
62. Lamagna C, Aurrand-Lions M, Imhof BA. Dual role of macrophages in tumor growth and angiogenesis. *J Leukoc Biol* 2006;80:705-13.

63. Ohno S, Ohno Y, Suzuki N. Correlation of histological localization of tumor-associated macrophages with clinicopathological features in endometrial cancer. *Anticancer Res* 2004;45:3335–42.
64. Tsutsui S, Yasuda K, Suzuki K, Tahara K, Higashi H, Era S. Macrophage infiltration and its prognostic implications in breast cancer: the relationship with VEGF expression in breast cancer: the relationship with VEGF expression and microvessel density. *Oncol Rep* 2005;14:425–31.
65. Leek RD, Landers RJ, Harris AL, Lewis CE. Necrosis correlates with high vascular density and focal macrophage infiltration in invasive carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1999;79:991–5.
66. Fujimoto J, Aoki I, Toyoki H, Tamaya T. Clinical implications of expression of interleukin-8 related to myometrial invasion with angiogenesis in uterine endometrial cancers. *Ann Oncol* 2002;13:430–4.
67. Hammes LS, Tekmal RR, Naud P, et al. Macrophages, inflammation and risk of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) progression-clinicopathological correlation. *Gynecol Oncol* 2007;105:157–65.
68. Farinha P, Masoudi H, Skinnidier BF, et al. Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma-associated macrophage(LAM) content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL). *Blood* 2005;106:2169–74.
69. Lissbrant IF, Stattin P, Wikstrom P, Damber JE, Egevad L, Bergh A. Tumor-associated macrophages in human prostate cancer: relation to clinicopathological variables and survival. *Int J Oncol* 2000;17:445–51.
70. Hamada I, Kato M, Yamasaki T, et al. Clinical effects of tumor-associated macrophages and dendritic cells on renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 2002;22:4281–4.
71. Koide N, Nishio A, Sato T, Sugiyama A, Miyagawa S. Significance of macrophage chemoattractant protein-1 expression and macrophage infiltration in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1667–74.
72. Steidl C, Lee T, Shah SP, et al. Tumor-Associated Macrophages and Survival in Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Eng J Med* 2010;362:875-85.
73. Lee CH, Espinosa I, Vrijaldenhoven S, et al. Prognostic significance of macrophage infiltration in leiomyosarcomas. *Clin Cancer Res* 2008;14:1423-30.
74. Kawai O, Ishii G, Kubota K, et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8+T cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2008; 113:1387-95.
75. Welsh TJ, Gren RH, Richardson D, et al. Macrophage and mast cell invasion of tumor cell islets confers a marked survival advantage in nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8959-67.
76. Luo Y, Zhou H, Krueger J, et al. Targeting tumor-associated macrophages as a novel strategy against breast cancer. *J Clin Invest* 2006;116:2132-41.

77. Tanaka Y, Kobayashi H, Suzuki M, Kanayama N, Suzuki M, Terao T. Thymidine phosphorylase expression in tumor-infiltrating macrophages may be correlated with poor prognosis in uterine endometrial cancer. *Hum Pathol* 2002;33:1105–13.
78. Hashimoto I, Kodama J, Seki N. Macrophage infiltration and angiogenesis in endometrial cancer. *Anticancer Res* 2000;20:4853–6.
79. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-46.
80. Crissman JD, Azoury RS, Banner ARE, Schellas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1981;57:699-704.
81. Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer* 1992;2:9-22.
82. Theoharides TC, Conti P. Mast cells: the JEKYLL and HYDE of tumor growth. *Trends Immunol* 2004;25:235-41.
83. Dabbous MK, Haney L, Nicolson GL, Eckley D, Woolley DE. Mast cell modulation of tumour cell proliferation in rat mammary adenocarcinoma. *Br J Cancer* 1991;63:873-8.
84. Jiang YA, Zhang YY, Luo HS, Xing SF. Mast cell density and the context of clinicopathological parameters and expression of p185, estrogen receptor, and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:1005–8.
85. Fujimoto J, Sakaguchi H, Aoki I, Tamaya T. Clinical implications of expression of interleukin 8 related to angiogenesis in uterine cervical cancers. *Cancer Res* 2000;60:2632–5.
86. Aydın O, Düşmez D, Cinel L, Doruk E, Kanık A. Immunohistochemical analysis of mast cell numbers in the intratumoral and peritumoral regions of prostate carcinoma compared to benign prostatic hyperplasia. *Pathol Res Pract* 2002;198:267-71.
87. Tomita M, Matsuzaki Y, Onitsuka T. Effect of mast cells on tumor angiogenesis in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1686-90.
88. Sawatsubashi M, Yamada T, Fukushima N, Mizokami H, Tokunaga O, Shin T. Association of vascular endothelial growth factor and mast cells with angiogenesis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2000;436:243-8.
89. Erkilic S, Erbagci Z. The significance of mast cells associated with basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2001;28:312-5.
90. Lachter J, Stein M, Lichtig C, Eidelman S, Munichor M. Mast cells in colorectal neoplasias and premalignant disorders. *Dis Colon Rectum* 1998;38:290–3.
91. Takanami I, Takeuchi K, Naruke M. Mast cell density is associated with angiogenesis and poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer* 2000;88:2686-92.
92. Dabiri S, Huntsman D, Makretsov N, et al. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Mod Pathol* 2004;17:690-5.

93. Tuna B, Yorukoglu K, Unlu M, Mungan MU, Kirkali Z. Association of mast cell with microvessel density in renal cell carcinomas. *Eur Urol* 2005;1141:5-9.
94. Acikalin MF, Öner Ü, Topçu İ, Yaşar B, Kiper H, Çolak E. Tumour angiogenesis and mast cell density in the prognostic assessment of colorectal carcinomas. *Dig Liver Dis* 2005;37:162-9.
95. Imada A, Shijubo N, Kojima H, Abe S. Mast cell correlate with angiogenesis and poor outcome in stage I lung adenocarcinoma. *Eur Respir J* 2000;15:1087-93.
96. Terada T, Matsunaga Y. Increased mast cell in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2000;33:961-6.
97. Elpek GO, Gelen T, Aksoy NH, et al. The prognostic relevance of angiogenesis and mast cells in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *J Clin Pathol* 2001;54:940-4.
98. D'Souza OA, Rameshkumar K, Nirmala V. Mast cells and macrophages in endometrial lesions. *Indian J Pathol Microbiol* 1994;37:367-73.
99. Gulubova M, Vlaykova T. Prognostic significance of mast cell number and microvascular density for the survival of patients with primary colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1265-75.
100. Dirx AE, Oude Egbrink MG, Wagstaff J, Griffioen AW. Monocyte/macrophage infiltration in tumors: modulators of angiogenesis. *J Leukoc Biol* 2006;80:1183-96.
101. Ribatti D, Crivellato E, Roccaro AM, Ria R, Vacca A. Mast cell contribution to angiogenesis related to tumour progression. *Clin Exp Allergy* 2004;34:16-60.
102. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2007;9:R6.
103. Veccek N, Nola M, Marusić M, et al. Prognostic value of steroid hormone receptors concentration in patients with endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:730-3.

TEŞEKKÜR

Patoloji Anabilim Dalı'nda görev yaptığım sürece bilimsel bilgi ve birikimi ile yol gösteren, hoşgörölü yaklaşımı ve araştırmacılık ufku ile bizlere iyi bir örnek oluşturan, değerli hocam, tez danışmanım sayın Prof.Dr. Sema Baykara'ya sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince klinik bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak mesleki gelişimime büyük katkılar sağlayan Prof. Dr. Ömer Yerci, Prof. Dr. şahsine Tolunay, Doç. Dr. Ulviye Yalçinkaya, Doç. Dr. Gülaydan Filiz, Yrd. Doç. Dr. şaduman Balaban Adım, Yrd. Doç. Dr. Hülya Öztürk Nazlıoğlu, Yrd. Doç. Dr. Özlem Saraydaroęlu, Uz. Dr. Berna Aytaç, Uz. Dr. Elif Ülker Akyıldız'a teőekkürü bir borç bilirim.

Eęitim süresini birlikte geçirdiğim araştırma görevlisi ve teknisyen arkadaşlarıma her türlü destekleri, katkıları ve dostlukları için teşekkür ederim.

Aileme destek ve katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

12.06.1981 yılında Zonguldak'ta doğdum. İlkokulu Zonguldak Bahçelievler İlköğretim Okulu'nda 1987-1992 yıllarında okudum. 1992-1999 yılları arasında TED Zonguldak Koleji'ni bitirdikten sonra 1999 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2000 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne yatay geçiş yaptım ve 2005 yılında mezun oldum. 2006 yılı Nisan döneminde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nı kazanarak, 05.06.2006 tarihinde araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım.

